

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



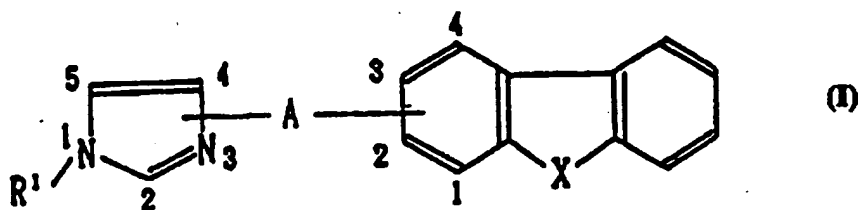
PCT

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 233/58, 403/06, A61K 31/415	A1	(11) 国際公開番号 WO96/26927
		(43) 国際公開日 1996年9月6日 (06.09.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00490 (22) 国際出願日 1996年3月1日 (01.03.96) (30) 優先権データ 特願平7/42067 1995年3月1日 (01.03.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 余田 徹(YODEN, Toru) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目5番9-205 Ibaraki, (JP) 岡田 稔(OKADA, Minoru) [JP/JP] 〒302 茨城県取手市本郷5丁目6番29号 Ibaraki, (JP) 木野山功(KINOYAMA, Isao) [JP/JP] 〒300-12 茨城県牛久市南四丁目18番2-1 Ibaraki, (JP) 石原 司(ISHIHARA, Tsukasa) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮3丁目13番1-408 Ibaraki, (JP) 作田修一(SAKUDA, Syuichi) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮3丁目13番1-414 Ibaraki, (JP)		出山行孝(IDEYAMA, Yukitaka) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮2丁目2番20-101 Ibaraki, (JP) 工藤雅文(KUDOH, Masafumi) [JP/JP] 〒305-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台7丁目8番19号 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITION THEREOF

(54) 発明の名称 イミダゾール誘導体及びその医薬組成物

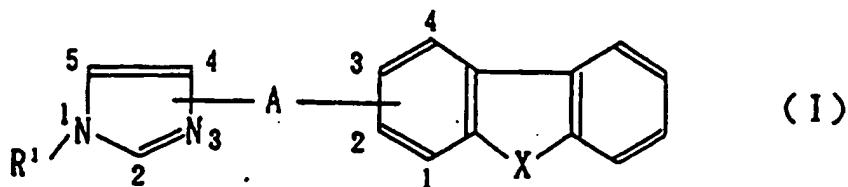


## (57) Abstract

Imidazole derivatives represented by general formula (I), salts thereof, hydrates thereof or solvates thereof, wherein A represents lower alkylene which may be substituted by hydroxy, aryl, lower alkylidene or oxo (=O), X represents methylene or -NR<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> represents hydrogen, lower alkyl or aralkyl, and R<sup>2</sup> represents hydrogen or lower alkyl. The compounds have a steroid 17-20 lyase inhibitory activity and are useful for treating and preventing prostatic cancer, prostatic hypertrophy, mammary cancer, mastopathy, uterus myoma, and endometriosis.

(57) 要約

下記一般式 (I) で示されるイミダゾール誘導体、その塩、その水和物又はその溶媒和物



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

A : 未置換又は水酸基、アリール基、低級アルキリデン基若しくはオキソ基 (=O) で置換された低級アルキレン基

X : メチレン基又は式  $-NR^2-$  で示される基

$R^1$  : 水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基

$R^2$  : 水素原子又は低級アルキル基)

ステロイド17-20リアーゼ阻害作用を示し、前立腺癌、前立腺肥大症、乳癌、乳腺症、子宮筋腫、及び子宮内膜症等の治療及び予防に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SE	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MC	モナコ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MG	モザンビーク	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TG	トゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CF	コンゴ	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	IT	イタリア	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	JP	日本	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NE	ニジェール	US	アメリカ合衆国
CN	中国	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン				

## 明 細 書

## イミダゾール誘導体及びその医薬組成物

## 技術分野

本発明は、ステロイド17-20リアーゼ阻害作用を示し、医薬として有用な新規イミダゾール誘導体、特にカルバゾール又はフルオレンを有する新規イミダゾール誘導体又はその塩に関する。

## 背景技術

生体内におけるコレステロールからアンドロゲンの生成は、その生合成経路の最終段階で、ステロイド17-20リアーゼという酵素が関与していることが知られている。ステロイド17-20リアーゼは、コレステロールから生成され17 $\beta$ 位に炭素置換基を持つ、17 $\alpha$ -ヒドロキシプレグネノロン及び17 $\alpha$ -ヒドロキシprogesteroneを基質とし、その17位の炭素と、炭素置換基の20位の炭素との結合を切断し、それぞれ、デヒドロエピアンドロステロン及びアンドロステンジオンを生成する。従って、ステロイド17-20リアーゼの酵素活性を阻害することにより、アンドロゲンの生成、及び、アンドロゲンを基質として合成されるエストロゲンの生成を抑制することができ、アンドロゲン及びエストロゲンが増悪因子として関与する諸疾患の予防及び治療が可能となる。アンドロゲン及びエストロゲンが増悪因子となる疾患としては、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、乳癌、乳腺症、子宮筋腫、及び子宮内膜症等が挙げられる。

一方、血清中のアンドロゲン量を低下させることが前立腺癌等の種々の疾患に有用であることは十分に確立されており、臨床的实施においては、睾丸摘出、LH-RHアゴニスト又はアンドロゲンアンタゴニストが用いられている。しかし、睾丸摘出は、心理的に受け入れ難いものであり、LH-RHアゴニストは性腺由来以外のアンドロゲンを断つことができないのみならず、アゴニスト作用によ

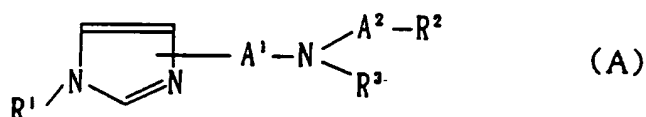
る一過性のフレアー現象が認められる。アンドロゲンアンタゴニストでは近年アンドロゲンレセプターの変異により効果が減弱することが知られている。そこで、アンドロゲンが受容体に及ぼす効果を遮断すること（トータルアンドロゲンブロック）が提案され、LH-RHアゴニストとアンドロゲンアンタゴニストとの併用も試みられている。

ステロイド17-20リアーゼを阻害する化合物はその作用から考えても強力にアンドロゲンの作用を断ち、トータルアンドロゲンブロックが可能な薬剤と考えられ、前立腺癌等の治療に有望であると期待されている。また、ステロイド17-20リアーゼ阻害剤は、エストロゲンの生成を抑制することができるので、前立腺肥大症において、アンドロゲンのみを断つ治療剤に比べ、より有効な治療剤であり、かつ、副作用がより少ない薬剤であると期待される。

これまで、ステロイド17-20リアーゼ阻害剤としては、ステロイドタイプと非ステロイドタイプの化合物が合成されてきた。非ステロイドタイプのステロイド17-20リアーゼ阻害剤としては、例えば特開昭64-85975号に記載の置換ベンズイミダゾリル基とイミダゾリル基とがメチン炭素又はメチレン炭素で結合する（1H-イミダゾール-1-イルメチル）置換ベンズイミダゾール誘導体が知られている。

また、国際公開WO94/27989号には、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基又は[1, 2, 4]トリアゾール-1-イルメチル基で置換されたカルバゾール誘導体がステロイド17-20リアーゼ阻害作用を有することが開示されている。しかし、これらのステロイド17-20リアーゼ阻害活性はなお不十分であった。

更に本発明者等は先に出願した国際公開WO95/04723号に開示されているような下記一般式(A)



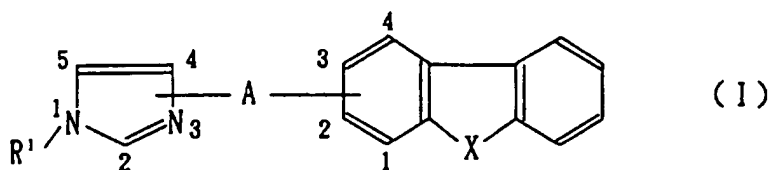
で示されるイミダゾリルアルキルアミン誘導体にステロイド17-20リアーゼ阻害活性があることを報告している。当該一般式(A)のR<sup>2</sup>は、「置換若しくは非置換のフェニル基、縮合ベンゼン環を有する置換若しくは非置換の2環若しくは3環式炭化水素環基、又は酸素原子及び／又は硫黄原子及び／又は窒素原子をヘテロ原子とする複素環と縮合ベンゼン環とを有する置換若しくは非置換の2環若しくは3環縮合複素環基」であり、具体的にカルバゾリル基及びフルオレニル基を開示している。しかし、当該化合物は*in vitro*におけるステロイド17-20リアーゼ阻害活性については良好な活性を有するものの、*in vivo*における薬理効果はなお不十分であった。

上記の如く、従来種々の研究がなされてきたが、現在なお、優れたステロイド17-20リアーゼ阻害剤の開発は医療上重要な課題となっている。

#### 発明の開示

本発明者等は鋭意研究を重ねた結果、イミダゾール環と、カルバゾール環又はフルオレン環とを低級アルキレン基で結合させた下記一般式(I)で示されるイミダゾール誘導体又はその塩のステロイド17-20リアーゼ阻害活性が*in vitro*のみならず*in vivo*においても優れていることを知見して本発明を完成した。

即ち、本発明は下記一般式(I)で示されるイミダゾール誘導体、その塩、その水和物又はその溶媒和物である。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

A : 未置換又は水酸基、アリール基、低級アルキリデン基若しくはオキソ基

(=O)で置換された低級アルキレン基

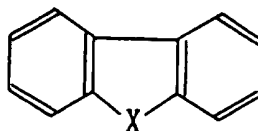
X : メチレン基又は式-NR<sup>2</sup>-で示される基

$R^1$  : 水素原子, 低級アルキル基又はアラルキル基

$R^2$  : 水素原子又は低級アルキル基)

本発明化合物 (I) において好ましい化合物としては, Aがイミダゾール環の4位又は5位で結合することを特徴とする化合物, その塩, その水和物又はその溶媒和物;

更に好ましくは, Aが環



の2位又は3位で結合する

ことを特徴とするイミダゾール誘導体, その塩, その水和物又はその溶媒和物;

Aが未置換又はアリール基若しくは低級アルキリデン基で置換された低級アルキレン基であるイミダゾール誘導体, その塩, その水和物又はその溶媒和物

特に好ましくはAが未置換又は低級アルキリデン基で置換された低級アルキレン基であるイミダゾール誘導体, その塩, その水和物又はその溶媒和物

Xが式 $NR^2$ で示される基であるイミダゾール誘導体, その塩, その水和物又はその溶媒和物;

最も好ましくは2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9H-カルバゾール, その塩, その水和物又はその溶媒和物;

3-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9H-カルバゾール, その塩, その水和物又はその溶媒和物;

2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール, その塩, その水和物又はその溶媒和物;

3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール, その塩, その水和物又はその溶媒和物;である。

また, 本発明の他の目的である本発明化合物を含有する医薬組成物においては上記一般式 (I) で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするステロイド17-20リアーゼ阻害剤;

特にアンドロゲン及び/又はエストロゲンの増加により引き起こされる疾患の予防或いは治療剤であるステロイド17-20リアーゼ阻害剤;

具体的には前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、乳癌、乳腺症、子宮筋腫及び子宮内膜症の予防・治療剤であるステロイド17-20リアーゼ阻害剤である。

以下、本発明につき詳細に説明する。

本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル基」とは、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。これらの基のうち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が1～4個のアルキル基が好ましい。

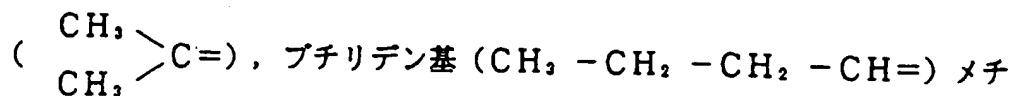
「低級アルキレン基」としては、具体的には例えばメチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、1-メチルエチレン基、2-メチルエチレン基、エチルメチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基、プロピルメチレン基、イソプロピルメチレン基、ペンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン基、2-メチルテトラメチレン基、3-メチルテトラメチレン基、4-メチルテトラメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-エチルトリメチレン基、3-エチルトリメチレン基、1,1-ジメチルトリメチレン基、2,2-ジメチルトリメチレン基、3,3-ジメチルトリメチレン基、ヘキサメチレン基、1-メチルペンタメ



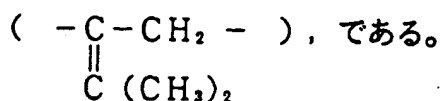
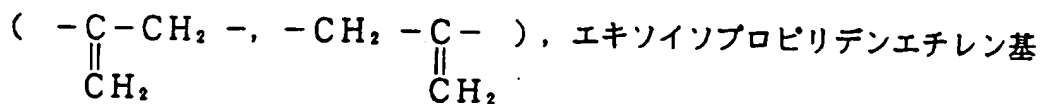
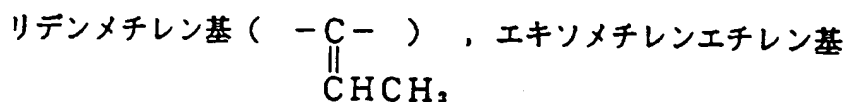
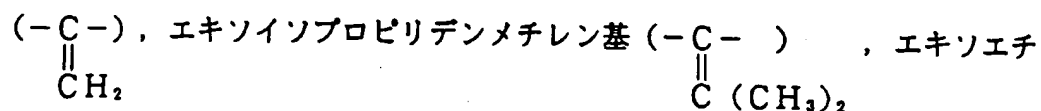
チレン基, 2-メチルペンタメチレン基, 3-メチルペンタメチレン基, 4-メチルペンタメチレン基, 5-メチルペンタメチレン基, 1, 1-ジメチルテトラメチレン基, 4, 4-ジメチルテトラメチレン基等が挙げられる。

これらの基のうち炭素数1~4個のアルキレン基が好ましく, 更に好ましくはメチレン基, メチルメチレン基, エチルメチレン基, プロピルメチレン基, イソプロピルメチレン基等である。

「低級アルキリデン基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分枝状のアルキリデン基であり, 具体的にはメチリデン基 ( $\text{CH}_2 =$ ), エチリデン基 ( $\text{CH}_3 - \text{CH} =$ ), プロピリデン基 ( $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH} =$ ), イソプロピリデン基



ルプロピリデン基, ペンチリデン基, メチルブチリデン基, エチルプロピリデン基, ヘキシリデン基, メチルペンチリデン基, エチルブチリデン基, プロピルプロピリデン基等が挙げられ, 好ましくはメチリデン基, エチリデン基又はイソプロピリデン基である。低級アルキリデン基で置換された低級アルキレン基とは, 低級アルキレン基の任意の炭素原子に結合している2つの水素原子が, 低級アルキリデン基の二重結合と置換したものであり, 好ましくはビニリデン基



また, 上記「低級アルキレン基」は, 水酸基, アリール基あるいはオキシ基 ( $=\text{O}$ ) で任意の位置で置換されていてもよい。

ここで, 「アリール基」とは炭素環アリールを意味し, 具体的にはフェニル基,

ビフェニル基又はナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基である。従って、水酸基、アリール基あるいはオキシ基で置換されていてもよい低級アルキレン基として、具体的には、

ヒドロキシメチレン基 ( $\text{—}\underset{\text{OH}}{\text{CH—}}$ ), (ヒドロキシ) (メチル) メチレン基

( $\text{—}\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{OH}}{\text{C—}}}$ ), ヒドロキシエチレン基 ( $\text{—CH}_2\text{—}\underset{\text{OH}}{\text{CH—}}, \text{—}\underset{\text{OH}}{\text{CH—}}\text{—CH}_2\text{—}$ ),

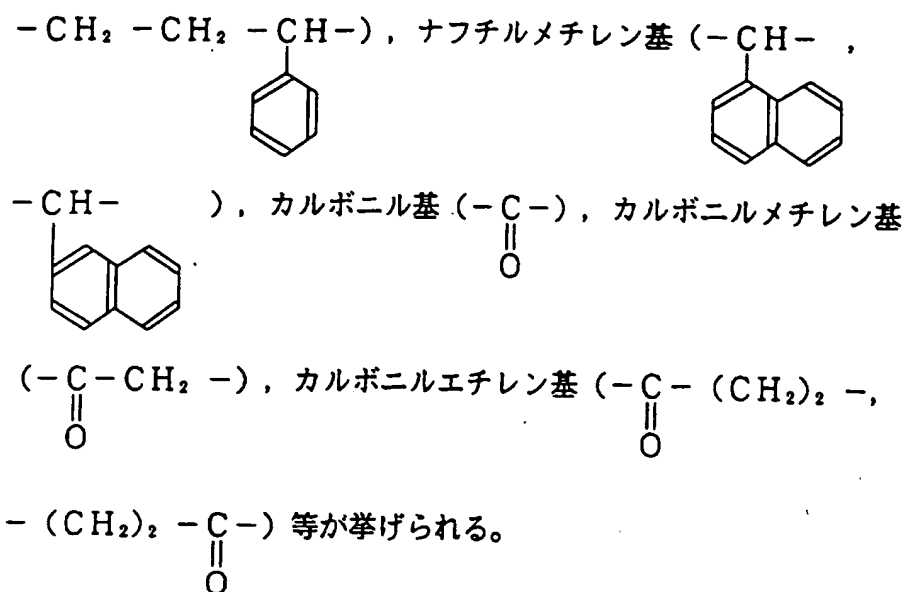
ヒドロキシトリメチレン基 ( $\text{—}\underset{\text{OH}}{\text{CH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}},$

$\text{—CH}_2\text{—}\underset{\text{OH}}{\text{CH—CH}_2\text{—}}, \text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}\underset{\text{OH}}{\text{CH—}}$ ), フェニルメチレン

基 ( $\text{—}\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH—}}$ ), ベンジルメチレン基 ( $\text{—}\underset{\text{CH}_2\text{—C}_6\text{H}_5}{\text{CH—}}$ ), フェニルエチレン

基 ( $\text{—}\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH—CH}_2\text{—}}, \text{—CH}_2\text{—}\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH—}}$ ), ベンジルエチレン基

( $\text{—}\underset{\text{CH}_2\text{—C}_6\text{H}_5}{\text{CH—CH}_2\text{—}}, \text{—CH}_2\text{—}\underset{\text{CH}_2\text{—C}_6\text{H}_5}{\text{CH—}}$ ), フェニルトリメチレン基



「低級アルキレン基」の置換基として好ましいものは炭素数1～3の低級アルキリデン基、フェニル基等である。

「アラルキル基」とは、前記低級アルキル基の任意の位置に上述のアリール基が置換した基を意味し、具体的にはベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。

さらに、本発明化合物は、無機酸又は有機酸と塩を形成することができる場合があり、それらの塩も遊離塩基と同様にステロイド17-20リアーゼ阻害作用を有する。好適な塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸塩を挙げることができる。

置換基の種類によっては、薬学的に許容されるアルカリ金属又はアルカリ土類金属（例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、又はカルシウム）との塩、アンモニア、トリエチルアミン等との有機アミンとの塩も形成することができる場合がある。

本発明化合物は、前述の基A又は置換基の種類により、不斉炭素原子を有する場合があり、係る化合物には、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在し、2以

上の不斉炭素原子を有するときは、更に、ジアステレオ異性体が存在する。さらに、二重結合に基づく幾何異性体（シス体、トランス体）や互変異生体が存在する。本発明には、これらの各種異性体の単離されたもの及びこれら異性体の混合物が含まれる。

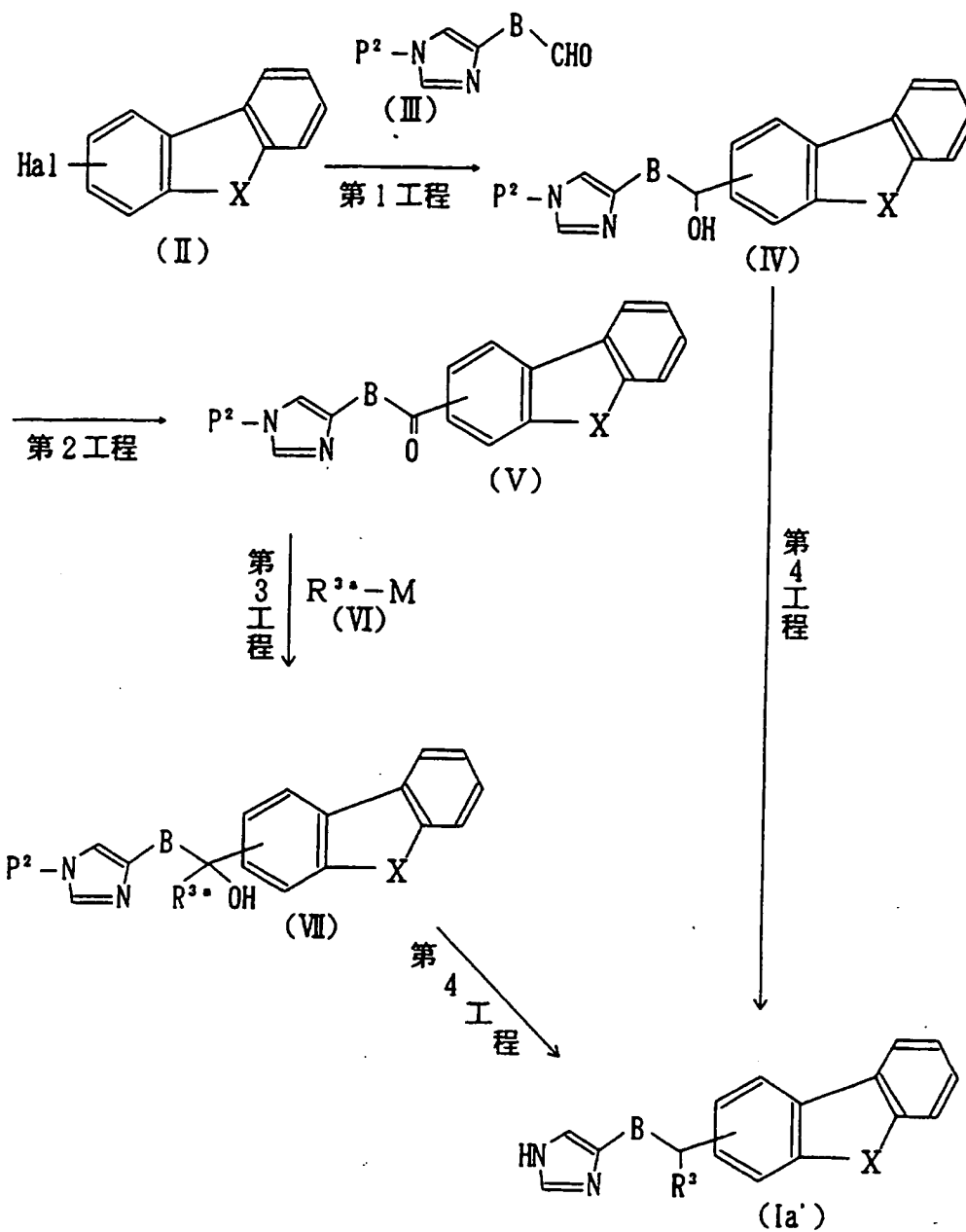
また、本発明化合物は、各種の水和物、メタノール、エタノール等の各種溶媒和物、互変異性体、結晶多形等も存在し、本発明化合物には、これら化合物の単離されたもの及びその混合物全ての化合物が含まれる。

本発明化合物は、種々の合成法を適応して製造することができる。

以下にその代表的製造法を例示する。

なお、本発明化合物（I）中Xが後述の反応を阻害する場合には適宜保護基を用いて反応を行うことができる。例えばXが-NH-である場合、保護基P'を用いて-NP'-とする。基P'は通常のアミノ基の保護基を意味し、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、4-メトキシベンジル基等のベンジル系の保護基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等のアシル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基、トシル基、ベンゼンスルホニル基、メタンスルホニル基等のスルホニル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基等のアミノアセタール型の保護基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のトリアルキルシリル基等である。

## 第1製法



(式中の記号は、以下の通りである。)

Hal : ハロゲン原子

B : 単結合, 又はアリール基で置換されていてもよい炭素数1乃至5個のアルキレン基

$P^2$  : トリチル基等のベンジル系の保護基

$R^{3a}$  : 低級アルキル基又はアリール基

$R^3$  : 水素原子, 低級アルキル基又はアリール基

$R^{3a}-M$  : アルキルリチウム, アリールリチウム又はグリニャール試薬等の有機金属試薬

(Mはリチウム,  $-Mg-Hal$ 等)

以下同様。)

ハロゲン原子とは, フッ素原子, 塩素原子, 臭素原子, ヨウ素原子を意味する。

本製造法は, 以下の如く行われる。

第1工程: テトラヒドロフラン (THF), ジオキサン, ジエチルエーテルまたはジメトキシエタン等の有機溶媒中, ハロゲン化合物 (I I) を金属試薬 ( $n$ -ブチルリチウム等のアルキルリチウム又は金属マグネシウム等) と反応させて得た有機金属試薬と, その反応対応量, 好ましくは1~2当量のアルデヒド化合物 (I I I) とを冷却下, 好ましくは $-100\sim 0^\circ\text{C}$ 下で反応させ, 2級アルコール (I V) を得る工程である。

第2工程: ジクロロメタン, ジクロロエタン, クロロホルム, THF, ジオキサン, ベンゼン等の有機溶媒中, 2級アルコール (I V) と酸化剤 (二酸化マンガ, クロム酸等) により, 常法の酸化反応によりケトン体 (V) を得る工程である。

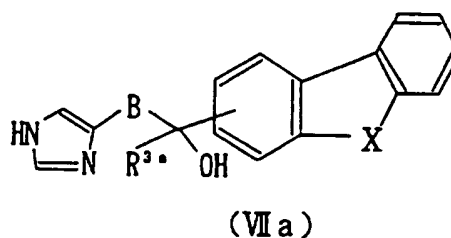
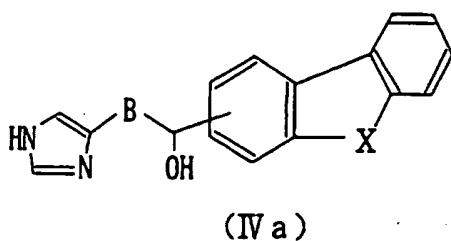
第3工程: THF, ジオキサン, ジエチルエーテル, ジメトキシエタン等の有機溶媒中, ケトン体 (V) とその反応対応量, 1~2当量の有機金属試薬 (VI) (グリニャール試薬, アルキルリチウム試薬等) とを $0^\circ\text{C}$ ~室温下反応させ, 3級アルコール (V I I) を得る工程である。

以上, 第2工程並びに第3工程は $R^3$ が低級アルキル基又はアリール基の場合に行う工程である。

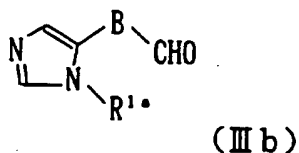
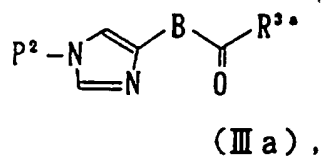
第4工程: メタノール, エタノール又は酢酸等の有機溶媒中, 2級アルコール (I V) 又は3級アルコール (V I I) を重量で10~100%量の触媒 (10%パラジウム-炭素, パラジウム, 水酸化パラジウム, 酸化パラジウム, 白金,

酸化白金等) 存在下水素雰囲気中室温～還流温度下で反応させ、イミダゾール化合物 (I a') を得る工程である。

尚、保護基 P<sup>2</sup> の種類 (例えばトリチル基) によっては、第1工程 (R<sup>3</sup> が水素原子の場合) もしくは第3工程 (R<sup>3</sup> が低級アルキル基又はアリール基の場合) の反応終了後に酸性条件下で処理することにより脱保護反応を行ない、2級アルコール (IV a) もしくは3級アルコール (VII a) とした後、第4工程により化合物 (I a') を得ることもできる。

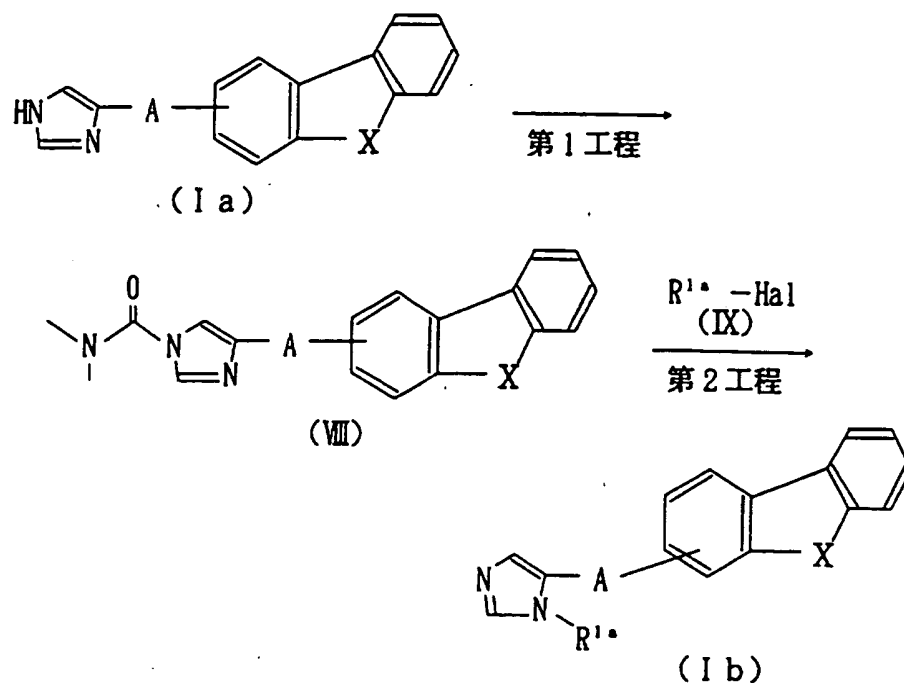


また、第1工程において、アルデヒド化合物 (III) に代えてケトン体 (下記 III a) を用いることにより、第2工程、第3工程、を経ることなく3級アルコール (VII) を得ることができる。又、同様に第1工程においてアルデヒド化合物 (III) に代えて、アルデヒド化合物 (III b) を用いることにより、第2製法を経ることなく対応する置換イミダゾール (I b) を得ることができる。



(式中、R<sup>1\*</sup>は低級アルキル基又はアリール基を意味する。以下同様。)

## 第2製法



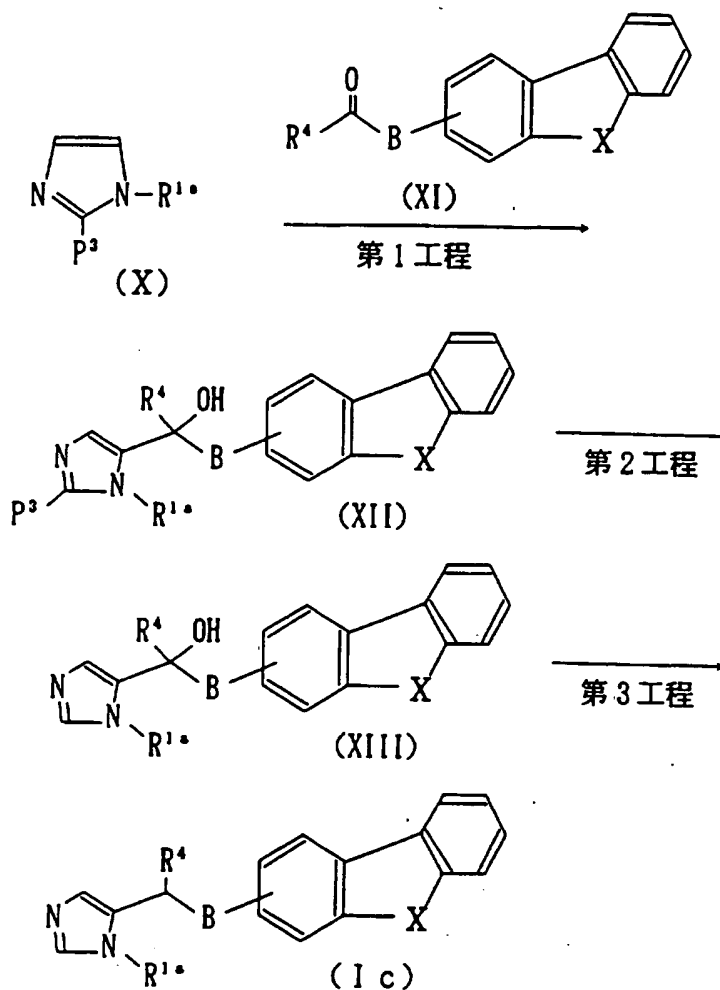
本製造法は、置換イミダゾール (I b) を得るものである。

第1工程：アセトニトリル、THF、ジメチルホルムアミド (DMF) 等の有機溶媒中、イミダゾール化合物 (I a) とその反応対応量、1～5当量のジメチルカルバモイルクロリドとを室温～還流温度下反応させ、カルバモイル体 (V I I) を得る工程である。

第2工程：アセトニトリル、THF、DMF等の有機溶媒中、カルバモイル体 (V I I) と反応対応量もしくは過剰量のアルキルハライド又はアラルキルハライド (I X) とを室温～還流温度下反応させてオニウム化合物を得、そのオニウム化合物にアンモニアを反応させることにより置換イミダゾール化合物 (I b) を得る工程である。



## 第3製法



(式中の記号は、以下の通りである。)

$P^3$  : アルキルチオ基, アリールチオ基等の保護基

$R^4$  : 水素原子, 低級アルキル基又はアリール基

以下同様。)

本製造法は、置換イミダゾール (Ic) を得るものである。

第1工程: THF, ジオキサン, ジエチルエーテル, ジメトキシエタン等の有機溶媒中, アルキルチオ基又はアリールチオ基等の保護基で保護されたイミダゾール (X) を塩基 (n-ブチルリチウム等のアルキルリチウム, リチウムジイソ

プロピルアミド等のリチウムアミド試薬等)と反応させて得た有機金属試薬と、その反応対応量、1～2当量のアルデヒドもしくはケトン(X I)とを冷却下、好ましくは $-100^{\circ}\text{C}$ ～ $0^{\circ}\text{C}$ 下反応させ、保護されたイミダゾリル置換アルコール(X I I)を得る工程である。

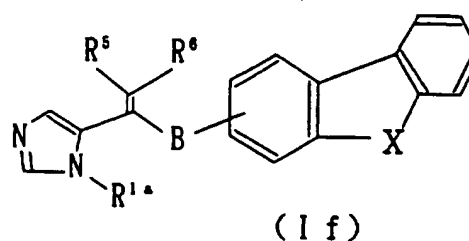
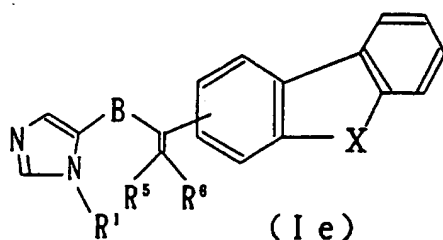
第2工程：メタノール又はエタノール等の有機溶媒中、ラネーニッケル等の存在下、室温～還流温度下で化合物(X I I)のイミダゾール環の保護基を除去し、イミダゾリル置換アルコール(X I I I)を得る工程である。

第3工程：メタノール、エタノール又は酢酸等の有機溶媒中、イミダゾリル置換アルコール(X I I I)を、重量で10～100%量の触媒(10%パラジウム-炭素、パラジウム、水酸化パラジウム、酸化パラジウム、白金、酸化白金等)存在下、水素雰囲気中、室温～還流温度下で反応させ、本発明化合物(I c)を得る工程である。

(別法)

ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、THF、ジオキサン、ベンゼン、トリフルオロ酢酸等の有機溶媒中、イミダゾリル置換アルコール(X I I I)を、その反応対応量もしくは過剰量のトリアルキルシラン等の還元剤存在下、トリフルオロ酢酸、トリフルオロボラン等の酸を添加し $0^{\circ}\text{C}$ ～還流温度下で反応させることにより、本発明化合物(I c)が得られる。

#### 第4 製法

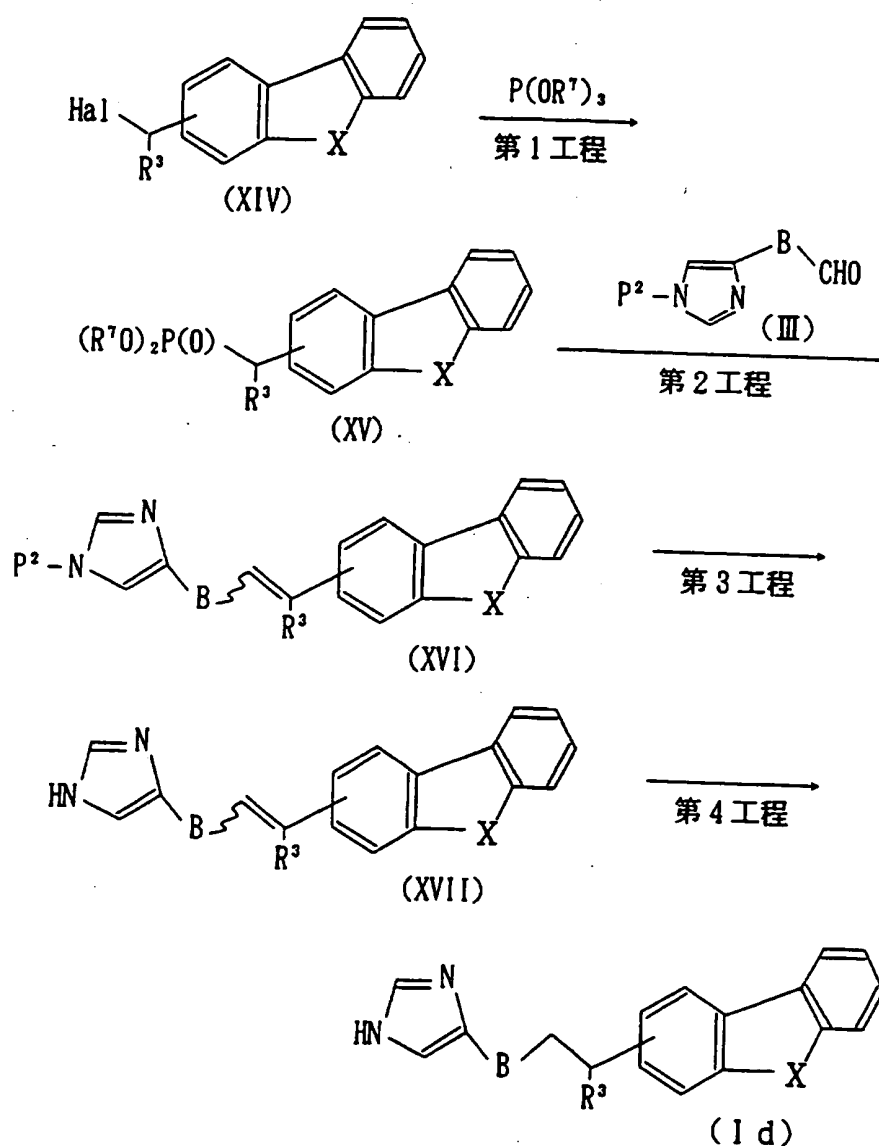


(式中 $R^5$ 及び $R^6$ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

本製造法は、低級アルキリデン基を有する本発明化合物(I e)又は(I f)の製法である。

化合物 (I e) 又は (I f) は、メタノール、エタノール、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、酢酸又はトリフルオロ酢酸等の有機溶媒中、前述の第1製法及び第3製法における3級アルコール (VII) あるいは (XIII) を塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等による酸性条件下脱水し、その後必要に応じてそれぞれの製法に示される工程を行うことにより得られる。

#### 第5製法



(式中、 $R^1$  は低級アルキル基を意味する。)

第1工程：THF、ジオキサン、ベンゼン又はDMF等の有機溶媒中、ハロメチル化合物(XIV)と、その反応対応量のトリアルキルホスファイトとを室温～還流温度下で反応させ、ホスホネート体(XV)を得る工程である。

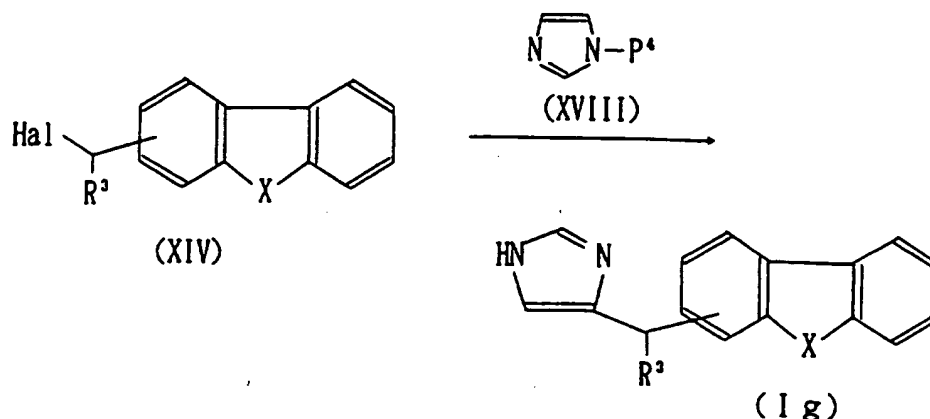
第2工程：THF、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル又はベンゼン等の有機溶媒中、ホスホネート(XV)と、その反応対応量、1～2当量のアルデヒド化合物(III)とを塩基(水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムtert-ブトキシド、カリウムビストリメチルシリルアミド、n-ブチルリチウム等のアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド等)存在下、0℃～還流温度下で反応させ、オレフィン体(XVI)(2種の幾何異性体を含む)を得る工程である。

第3工程：メタノール、エタノール、THF、ジオキサン、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機溶媒中、第2工程で得られたオレフィン化合物(XVI)を酸性(塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等)条件下、室温～還流温度下で反応させ、イミダゾール環の脱保護を行う工程である。

第4工程：本工程は常法の接触水素添加法により行われる。メタノール、エタノール、酢酸エチル、THF、ジオキサン等の有機溶媒中、第3工程で得られたオレフィン化合物(XVII)を、水素雰囲気中触媒(パラジウム、水酸化パラジウム、酸化パラジウム、白金、酸化白金等)存在下還元して、本発明化合物(Id)を得る工程である。

保護基 $P^2$ が接触水素添加で除去されうるものである場合は、化合物(XVI)から第3工程を経ることなく、第4工程により直接化合物(Id)を得ることができる。

## 第6製法



(式中、 $P^4$  はトリメチルシリル基等の保護基を意味する。)

本製造法はメチレン基を有する本発明化合物 (I g) の別途製法である。

四塩化チタン等のルイス酸触媒の存在下、クロロホルム等の有機溶媒中ハロメチル体 (XIV) とトリメチルシリル基等の保護基で保護されたイミダゾール (XVIII) とを冷却下乃至室温下で反応させることにより化合物 (I g) を得ることができる。

いずれの製法においても、保護基の除去は常法により行われる。例えば、酸化反応、還元反応、酸性又は塩基性条件下での加水分解等である。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、各種溶媒和物、結晶多形などとして単離され、精製される。本発明化合物 (I) の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

また、光学異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法 (例えば、一般的な光学活性な酸とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等) により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

### 産業上の利用可能性

本発明化合物は、生体内でコレステロールからアンドロゲンを生成することに関与する酵素であるステロイド17-20リアーゼの活性を阻害する作用を有している。従って、本発明化合物は、アンドロゲン、及び、アンドロゲンを基質として合成されるエストロゲンの合成を阻害することによって、これらが増悪因子となる諸疾患、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、乳癌、乳腺症、子宮筋腫、及び子宮内膜症等の予防、治療薬として有用である。

本発明化合物の有用性は以下の試験方法により確認された。

#### (1) ラットステロイド17-20リアーゼ阻害活性の測定 [in vitro]

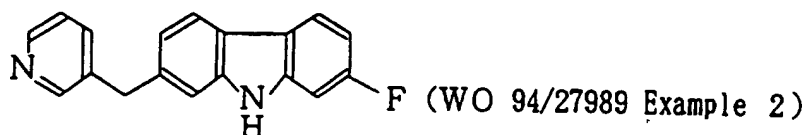
ジャーナル・オヴ・ステロイド・バイオケミストリー (J. Steroid Biochem.) Vol. 33, No. 6, 1191-1195 (1989) に準じて行った。

10週齢の雄のウイスター (Wistar) ラットより精巢を取り出し、精巢を均一化した後、遠心分離によりミクロゾームを得た。ミクロゾームタンパク質  $50\mu\text{g}$ ,  $1\mu\text{M}$  [ $1, 2-^3\text{H}$ ] -  $17\alpha$ -ヒドロキシプロゲステロン ( $5.55 \times 10^5\text{dpm}$ )、及び試験化合物を、pHが7.4の50mMリン酸緩衝液  $100\mu\text{l}$  に溶かし、NADPH溶液を加え、次いで、 $37^\circ\text{C}$  で60分インキュベートした。メタノールとテトラヒドロフランとの混合溶媒 (2:3)  $400\mu\text{l}$  を加えて、遠心し、上澄み中の基質及び生成物 (アンドロステンジオン (androstenedione) 及びテストステロン (testosterone)) の放射活性を、放射性同位体の検出器付きの高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定し、試験化合物によるステロイド17-20リアーゼの阻害活性を調べた。その結果を表1に示す。

表 1

試験化合物	ステロイド17-20リアーゼ阻害活性 IC <sub>50</sub>
実施例1e	3.9 nM
実施例13	2.5 nM
対照化合物 <sup>1)</sup>	12.7 nM

1)



以上の結果より、本発明化合物は、対照化合物に比較し優れた効果を有することが示された。

(2) 生体内ラットテストステロン合成阻害活性の測定 [in vivo]

ジャーナル・オヴ・ステロイド・バイオケミストリー (J. Steroid Biochem.) Vol. 32, No. 6, 781-788(1989) に準じて行った。

10週齢の雄のウイスター (Wistar) ラットに試験薬物を経口投与した。薬物投与から一定時間経過後に断頭採血を行い、得られた血清中のテストステロン濃度を放射性同位体アッセイにて測定し、テストステロン合成阻害活性を求めた。その結果、本発明化合物は強いテストステロン合成阻害活性を示した。

(3) ラット前立腺重量低下作用

10週齢の雄のウイスター (Wistar) ラットに試験薬物を連日経口投与し、2週間後の前立腺重量を測定した。その結果、本発明化合物は強い前立腺重量低下作用を示した。

これらの薬理試験の結果、本発明化合物は *in vitro* 及び *in vivo* において優れたステロイド17-20リアーゼ阻害活性を有することが示された。また、本発明化合物は、持続性、酵素特異性についても優れている。

一般式(1)で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩または水和物等の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられてい

る製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別、体重等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日につき0.1～100mg、好ましくは0.1～10mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるかまたは成人1日につき0.1～100mgの範囲で、1日1回から数回に分け非経口投与されるか、または、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の、溶液剤、懸濁剤、及び乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばブ



ロビレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油の様な植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 (商品名) の様な界面活性剤等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤 (例えば、ラクトース)、溶解補助剤 (例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸) のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって、無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明は実施例化合物には限定されない。さらに、本発明で使用される原料が新規なものは、参考例として説明する。

#### 参考例 1

##### 2-ブロモ-9-トシル-9H-カルバゾール

2-ブロモ-9H-カルバゾール 7.39 g (30.0 mmol) をテトラヒドロフラン 110 ml に溶解し、この溶液に水素化ナトリウム (60% 油性) 1.32 g (33.0 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、この溶液にトシルクロリド 5.72 g (30.0 mmol) を加え、さらに同温で 20 分間攪拌した。この溶液を 5% クエン酸水溶液に注いだ後、酢酸エチルで注出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して粗結晶 12.42 g を得た。さらに、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して表題化合物 8.21 g を白色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 2.26 (3H, s), 7.32 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.46 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.59~7.65 (2H, m), 7.76 (2H, d,  $J=9$  Hz), 8.12~8.17 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J=9$  Hz), 8.39 (1H, d,  $J=2$  Hz).

## 参考例 2

参考例 1 と同様にして参考例 2 の化合物を得た。

9-ベンゼンスルホニル-3-ブromo-9H-カルバゾール

原料化合物：3-ブromo-9H-カルバゾールとベンゼンスルホニルクロリド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 7.45~7.53 (3H, m), 7.61~7.66 (2H, m),  
7.74 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7.85~7.87 (2H, m),  
8.21~8.26 (3H, m), 8.46 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ).

## 参考例 3

2-ブromo-9-テトラヒドロピラニル-9H-カルバゾール

2-ブromo-9H-カルバゾール 24.61 g (100 mmol), 塩化メチレン 250 ml, 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 11.4 ml (125 mmol), カンファースルホン酸 1.16 g (5.0 mmol) の混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応溶液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、分液後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、黄色油状粗精製物を得た。さらにメタノールから結晶化し、表題化合物 23.80 g を白色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.62 (1H, d,  $J=13\text{Hz}$ ), 1.72~1.89 (3H, m),  
1.96~1.98 (1H, m), 2.26~2.34 (1H, m), 3.78~3.83 (1H, m), 4.14~4.16 (1H, m), 6.00 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $11\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7.45~7.48 (1H, m), 7.80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ).

## 参考例 4

参考例 1 と同様にして参考例 4 の化合物を得た。

3-ブromo-9-トシル-9H-カルバゾール

原料化合物：3-ブromo-9H-カルバゾールとトシルクロリド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 2.24 (1H, s), 7.28 (2H, d, J=8 Hz), 7.46 (1H, t, J=7 Hz), 7.62 (1H, t, J=7 Hz), 7.72~7.75 (3H, m), 8.07~8.30 (3H, m), 8.45 (1H, d, J=2 Hz).

#### 実施例1

a) (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール

アルゴン雰囲気中で2-ブromo-9-トシル-9H-カルバゾール6.00g (15.0 mmol) をテトラヒドロフラン60mlに溶解し、この溶液に-70°C以下でn-ブチルリチウム (1.64Mヘキサン溶液) 9.2ml (15.1 mmol) を滴下し、次いで1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド5.08g (15.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (60ml) を滴下後、反応溶液を室温まで昇温した。この溶液を5%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題化合物4.69g (7.11 mmol) を白色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 2.20 (3H, s), 5.79 (1H, d, J=5 Hz), 5.86 (1H, d, J=5 Hz), 6.87 (1H, s), 7.12~7.14 (8H, m), 7.34~7.45 (12H, m), 7.54 (1H, t, J=7 Hz), 7.64 (2H, d, J=8 Hz), 8.02 (1H, d, J=8 Hz), 8.07 (1H, d, J=7 Hz), 8.23 (1H, d, J=9 Hz), 8.27 (1H, s).

b) (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) ケトン

(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール 4.00 g (6.06 mmol), 二酸化マンガ (70%) 15.1 g (124 mmol), クロロホルム 80 ml の混合物を 16 時間加熱還流し, 反応溶液を放冷後, 濾過して得られた濾液を減圧下濃縮し, 乾燥した。残渣に酢酸エチル 40 ml を加え, 析出した白色結晶を濾取, 乾燥して表題化合物 2.98 g (4.53 mmol) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 2.23 (3H, s), 7.21~7.27 (8H, m), 7.42~7.49 (10H, m), 7.64~7.67 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.78~7.83 (3H, m), 8.22~8.30 (4H, m), 9.32 (1H, s).

c) 1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) エタノール

アルゴン雰囲気下, (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) ケトン 2.80 g (4.26 mmol) をテトラヒドロフラン 42 ml に溶解し, 氷冷下この溶液にメチルマグネシウムブロミド (3.0 M ジエチルエーテル溶液) 1.70 ml (5.10 mmol) を滴下後, 同温で 10 分間攪拌した。反応溶液を 5% クエン酸水溶液に注ぎ, 酢酸エチルで抽出後, 有機層を水, 飽和食塩水で洗浄, 硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-ヘキサン→クロロホルム-酢酸エチルで溶出) にて精製し, 表題化合物 1.85 g (2.75 mmol) を白色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.81 (3H, s), 2.19 (3H, s), 5.71 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.12~7.14 (8H, m), 7.36~7.44 (11H, m), 7.51~7.59 (2H, m), 7.64 (2H, d, J=8 Hz), 7.98 (1H, d, J=8 Hz), 8.05 (1H, d, J=8 Hz), 8.24 (1H, d, J=8 Hz), 8.37 (1H, s).

d) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9-トシル-9H-カルバゾール

1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エタノール1.80g(2.67mmol)を酢酸18ml溶解し、これに10%パラジウム-カーボン粉末180mgを加え、3気圧の水素雰囲気中で16時間、70℃に加熱、攪拌した。放冷後、パラジウム-カーボン粉末を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、1M炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水で溶出)にて精製して表題化合物1.03g(2.48mmol)を白色泡状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.63(3H, d, J=7Hz), 2.24(3H, s), 4.26~4.28(1H, m), 6.87(1H, s), 7.24(2H, d, J=9Hz), 7.33~7.34(1H, m), 7.40(1H, t, J=7Hz), 7.53(1H, t, J=7Hz), 7.62~7.63(3H, m), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=7Hz), 8.10(1H, s), 8.24(1H, d, J=9Hz), 11.87(1H, s).

e) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9H-カルバゾール

2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9-トシル-9H-カルバゾール1.00g(2.41mmol), エタノール30ml, 2N水酸化ナトリウム水溶液30mlの混合物を40時間加熱還流した。放冷後反応溶液に酢酸4.1mlを加えて中和後、減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、1M炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水で溶出)にて精製し、表題化合物0.41g(1.57mmol)を得た。さらにこれを酢酸エチルか

ら再結晶して白色結晶生成物を得た。

融点：216～218℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.60 (3H, d, J=7Hz), 4.19～4.21 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.11 (1H, t, J=7Hz), 7.29 (1H, s), 7.32 (1H, t, J=8Hz), 7.43 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=7Hz), 11.08 (1H, s), 11.79 (1H, s).

f) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9H-カルバゾール・1塩酸塩

2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9H-カルバゾール 8.6g (32.9mmol) をエタノール200mlに溶解し、氷冷下4N塩化水素酢酸エチル溶液24.7ml (98.7mmol)を加えた。溶媒を減圧下留去し、粗結晶9.9gを得た。

さらにエタノール-酢酸エチルから再結晶を行ない、表題化合物8.69gを白色結晶として得た。

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>・HClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.57	5.42	14.11	11.91
実験値	68.39	5.49	14.02	12.07

質量分析値 (m/z): (262 (M+H)<sup>+</sup>, AP CI)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.69 (3H, d, J=7Hz), 4.43 (1H, q, J=7Hz), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.12～7.15 (1H, m), 7.34～7.37 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=8Hz), 7.57 (1H, s), 8.04～8.08 (2H, m), 9.03 (1H, s), 11.28 (1H, s), 14.43 (2H, br).

## 実施例 2

a) 2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9-トシル-9H-カルバゾール

(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール530mg(0.8mmol)を酢酸16mlに溶解し、これに10%パラジウム-カーボン粉末60mgを加え、3気圧の水素雰囲気中で2日間70℃に加熱、攪拌した。放冷後パラジウム-カーボン粉末を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、1M炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水溶液で溶出)にて精製し、表題化合物280mg(0.7mmol)を白色泡状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.24 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.84 (1H, br), 7.24 (2H, d, J=9Hz), 7.31~7.33 (1H, m), 7.39~7.41 (1H, m), 7.51~7.55 (1H, m), 7.63~7.67 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 8.06 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9Hz), 11.90 (1H, br).

b) 2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール

2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9-トシル-9H-カルバゾール280mg(0.7mmol), エタノール30ml, 1N水酸化ナトリウム水溶液4mlの混合物を5時間加熱還流した。放冷後反応溶液に酢酸を加えて中和後、溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え1M炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水溶液で溶出)にて精製し、表題化合物140mg(0.57mmol)を得た。さらに酢酸エチルから再結晶を行ない、白色結晶とした。

融点 230～232℃ (分解)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 4.00 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=8Hz), 7.11 (1H, t, J=7Hz), 7.29～7.34 (2H, m), 7.42～7.44 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, d, J=7Hz), 11.10 (1H, s), 11.82 (1H, br).

c) 2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール・1塩酸塩

2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール 1.02 g (4.12 mmol) とエタノール 20 ml の混合物を加熱還流し、均一溶液とした後、氷冷下この溶液に 4N塩化水素酢酸エチル溶液 1.6 ml を加えた。減圧下、溶媒を留去し、得られた粗結晶をエタノールから 2 回再結晶して表題化合物 563 mg を白色結晶として得た。

元素分析値 (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>・HCl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	67.72	4.97	14.81	12.49
実験値	67.73	5.15	14.81	12.53

質量分析値 (m/z): (248 (M+H)<sup>+</sup>, APCI)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 4.20 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.14 (1H, t, J=8Hz), 7.36 (1H, t, J=8Hz), 7.40 (1H, s), 7.46～7.48 (2H, m), 8.04～8.08 (2H, m), 9.04 (1H, d, J=1Hz), 11.34 (1H, s), 15.58 (2H, br).

d) 2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール・1塩酸塩・1水和物

2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール・1塩酸



塩 5.00 g, 水-エタノール (10:1) 125 ml の混合物を 60℃ に加熱、攪拌して均一溶液とした。この溶液を攪拌しながら室温まで放冷した後、さらに 5℃ で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、冷水 25 ml で洗浄後、乾燥して表題化合物 4.49 g を白色結晶として得た。

元素分析値 ( $C_{16}H_{13}N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	63.68	5.34	13.92	11.75
実験値	63.76	5.29	13.97	11.68

質量分析値 ( $m/z$ ): 248 ( $(M+H)^+$ , FAB)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 4.20 (2H, s), 7.10 (1H, dd,  $J=1\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.34~7.38 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.47~7.48 (2H, m), 8.04~8.08 (2H, m), 9.05 (1H, d,  $J=1\text{ Hz}$ ), 11.38 (1H, s), 14.66 (2H, br).

### 実施例 3

a) 実施例 1 (a) と同様にして以下の実施例 3 (a) の化合物を得た。

(9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-3-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール

原料化合物: 9-ベンゼンスルホニル-3-ブロモ-9H-カルバゾールと 1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 5.73~5.74 (1H, m), 5.77~5.78 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.06~7.11 (6H, m), 7.28 (1H, d,  $J=1\text{ Hz}$ ), 7.36~7.50 (12H, m), 7.54~7.63 (3H, m), 7.84~7.86 (2H, m), 8.05~8.08 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ).

b) 実施例 1 (d) と同様にして以下の実施例 3 (b) の化合物を得た。

9-ベンゼンスルホニル-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール

原料化合物：(9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-3-イル)(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 3.99 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.40~7.50 (4H, m), 7.54~7.62 (3H, m), 7.84~7.85 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8Hz), 8.17 (1H, d, J=9Hz), 8.25 (1H, d, J=9Hz), 11.85 (1H, s).

c) 実施例1(e)と同様にして以下の実施例3(c)の化合物を得た。

3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール

原料化合物：9-ベンゼンスルホニル-3-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール

融点：218~220℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 3.99 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.12 (1H, t, J=7Hz), 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.33~7.39 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8Hz), 11.11 (1H, s), 11.80 (1H, s).

#### 実施例4

a) 実施例1(a)と同様にして以下の実施例4(a)の化合物を得た。

(9-テトラヒドロピラニル-9H-カルバゾール-2-イル)(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

原料化合物：2-ブロモ-9-テトラヒドロピラニル-9H-カルバゾールと1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.60~1.69 (3H, m), 1.82~1.85 (1H, m), 2.32~2.37 (1H, m), 3.79 (1H, t,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.11 (1H, br), 5.70~5.71 (1H, m), 5.74~5.76 (1H, m), 5.92 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, s), 7.08~7.10 (7H, m), 7.16~7.21 (2H, m), 7.28 (1H, d,  $J=1\text{ Hz}$ ), 7.35~7.41 (9H, m), 7.73~7.76 (2H, m), 8.02 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ).

b) 実施例1 (b) と同様にして以下の実施例4 (b) の化合物を得た。

(9-テトラヒドロピラニル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) ケトン

原料化合物: (9-テトラヒドロピラニル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.60~1.99 (5H, m), 2.35~2.38 (1H, m), 3.78~3.82 (1H, m), 4.11~4.13 (1H, m), 6.00~6.03 (1H, m), 7.19 (6H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.41~7.52 (10H, m), 7.63 (1H, d,  $J=1\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=1\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 8.08~8.09 (1H, m), 8.21~8.25 (2H, m), 8.75 (1H, s).

c) (9H-カルバゾール-2-イル) (1H-イミダゾール-4-イル) ケトン

(9-テトラヒドロピラニル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) ケトン 0.587 g (1 mmol) をジオキサン 10 ml に溶解させ、この溶液に室温で 1 N 塩酸を 10 ml 加え、60℃で 2 時間攪拌後室温まで冷却し酢酸エチル 100 ml を加え、溶液を希釈し、3 N 塩酸を 100 ml 加え攪拌した。有機層を除去後、水層を炭酸カリウムで中和

し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで有機層を乾燥後減圧下、溶媒を留去して残渣をメタノールから再結晶し表題化合物 0.164 g (0.63 mmol) (63%) を黄色結晶として得た。

融点: 274°C (分解)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 7.22 (1H, t, J=8 Hz), 7.47 (1H, t, J=8 Hz), 7.56 (1H, d, J=9 Hz), 7.92~7.97 (3H, m), 8.21 (1H, d, J=8 Hz), 8.24 (1H, d, J=8 Hz), 8.40 (1H, bs), 11.52 (1H, s), 12.90 (1H, bs).

#### 実施例 5

a) 実施例 1 (a) と同様にして以下の実施例 5 (a) の化合物を得た。

(9-エチル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール

原料化合物: 2-ブromo-9-エチル-9H-カルバゾールと 1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.29 (3H, t, J=7 Hz), 4.39 (2H, q, J=7 Hz), 5.67 (1H, d, J=5 Hz), 5.76 (1H, d, J=5 Hz), 6.75 (1H, s), 7.08~7.11 (6H, m), 7.13~7.21 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.35~7.43 (10H, m), 7.52 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=8 Hz), 8.02 (1H, d, J=8 Hz), 8.09 (1H, d, J=7 Hz).

b) 実施例 1 (d) と同様にして以下の実施例 5 (b) の化合物を得た。

9-エチル-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール

原料化合物: (9-エチル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール

融点: 173~174°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.30 (3H, t, J=7Hz), 4.04 (2H, s), 4.39 (2H, q, J=7Hz), 6.77 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.14~7.18 (1H, m), 7.38~7.43 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.54~7.57 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz), 8.08 (1H, d, J=8Hz), 11.85 (1H, bs).

#### 実施例 6

a) 2-[(1-ジメチルカルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-9H-カルバゾール

2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-9H-カルバゾール (950 mg, 3.9 mmol), 無水ジメチルホルムアミド (20 ml), トリエチルアミン (580 mg, 5.7 mmol), N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (620 mg, 5.8 mmol) の混合物を 50°C で一晩加熱した。反応溶液を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 50:1:0.1) で精製し、2-[(1-ジメチルカルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-9H-カルバゾール (950 mg) を得た。さらに酢酸エチルより再結晶し、白色結晶を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 3.00 (6H, s), 3.98 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8Hz), 7.12 (1H, t, J=7Hz), 7.22 (1H, s), 7.32~7.34 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.99 (2H, d, J=6Hz), 8.04 (1H, d, J=7Hz), 11.11 (1H, s).

b) 2-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9H-カルバゾール

2-[(1-ジメチルカルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]

－9H－カルバゾール（510mg, 1.6mmol）, 無水ジメチルホルムアミド（10ml）, ヨウ化エチル（5.0g, 32mmol）の混合物を100℃で4日間加熱した。反応溶液を放冷し, これにアンモニアガスを飽和させた酢酸エチル（30ml）を加え, 室温で1時間攪拌後, 水を加え, 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を減圧下留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝30：1：0.1）で精製し, 2－〔（1－エチル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル〕－9H－カルバゾール（110mg）を得た。さらに酢酸エチルより再結晶し, 白色結晶を得た。

融点：205～206℃

核磁気共鳴スペクトル（DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準）

δ：1.13（3H, t, J=7Hz）, 3.81（2H, q, J=7Hz）, 4.11（2H, s）, 6.70（1H, s）, 7.02（1H, d, J=8Hz）, 7.11～7.14（1H, m）, 7.25（1H, s）, 7.33～7.36（1H, m）, 7.44（1H, d, J=8Hz）, 7.59（1H, s）, 8.02（1H, d, J=8Hz）, 8.05（1H, d, J=8Hz）.

#### 実施例7

a) 1－（9H－フルオレン－2－イル）－1－（1－メチル－2－フェニルチオ－1H－イミダゾール－5－イル）エタノール

アルゴン雰囲気下, 2, 2, 6, 6－テトラメチルピペリジン（2.05g, 14.5mmol）, テトラヒドロフラン（50ml）, エチレングリコールジメチルエーテル（25ml）の混合物を－78℃に冷却し, この溶液にn－ブチルリチウム（1.6Mn－ヘキサン溶液, 9ml）を滴下し, 同温で20分間攪拌した。これに1－メチル－2－フェニルチオ－1H－イミダゾール（2.5g, 13.2mmol）のテトラヒドロフラン（25ml）溶液を滴下しさらに同温で1時間攪拌し, 2－アセチル－9H－フルオレン（3.0g, 14.5mmol）のテトラヒドロフラン（50ml）溶液を滴下後, 昇温し室温で一晩攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出後, 有機

層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、1-（9H-フルオレン-2-イル）-1-（1-メチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール-5-イル）エタノール（1.7g）を得た。さらに酢酸エチルから再結晶し、白色結晶を得た。

核磁気共鳴スペクトル（DMSO-*d*<sub>6</sub>，TMS内部標準）

δ：1.84（3H，s），3.20（3H，s），3.85（1H，d，*J*=22Hz），3.91（1H，d，*J*=22Hz），6.09（1H，s），7.02（2H，d，*J*=8Hz），7.17～7.20（1H，m），7.28～7.31（5H，m），7.35～7.38（1H，m），7.50（1H，s），7.56（1H，d，*J*=7Hz），7.82（1H，d，*J*=8Hz），7.85（1H，d，*J*=7Hz）。

b）1-（9H-フルオレン-2-イル）-1-（1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）エタノール

1-（9H-フルオレン-2-イル）-1-（1-メチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール-5-イル）エタノール（590mg，1.5mmol），ラネーニッケル（ラネーNDHT-90：川研ファインケミカル社製）（約4.5g），エタノール（60ml）の混合物を2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで放冷し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、1-（9H-フルオレン-2-イル）-1-（1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）エタノール（310mg）を得た。さらにジエチルエーテルで結晶化、洗浄し白色結晶として得た。

融点：264～265℃

核磁気共鳴スペクトル（DMSO-*d*<sub>6</sub>，TMS内部標準）

δ：1.81（3H，s），3.23（3H，s），3.88（2H，s），5.90（1H，s），7.03（1H，s），7.27～7.30（2H，m），7.36（1H，t，*J*=7Hz），7.51（2H，s），7.56（1H，

d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ).

c) 5-[1-(9H-フルオレン-2-イル) ビニル] -1-メチル-1H-イミダゾール (7c1),

5-[1-(9H-フルオレン-2-イル) エチル] -1-メチル-1H-イミダゾール (7c2)

アルゴン雰囲気下, 1-(9H-フルオレン-2-イル) -1-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) エタノール (230mg, 0.8mmol), トリフルオロ酢酸 (3ml) の混合物に氷冷下トリエチルシリルヒドリド (550mg, 4.7mmol) を滴下し, 同温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し, 飽和重曹水を加え, 酢酸エチルで抽出後, 有機層を飽和食塩水で洗浄, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧下留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=200:1:0.1) で精製し, 5-[1-(9H-フルオレン-2-イル) ビニル] -1-メチル-1H-イミダゾール (170mg) 及び5-[1-(9H-フルオレン-2-イル) エチル] -1-メチル-1H-イミダゾール (30mg) を得た。さらにそれぞれ酢酸エチルより再結晶し, 白色結晶として得た。

5-[1-(9H-フルオレン-2-イル) ビニル] -1-メチル-1H-イミダゾール

融点: 150°C

5-[1-(9H-フルオレン-2-イル) エチル] -1-メチル-1H-イミダゾール

融点: 161~162°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

5-[1-(9H-フルオレン-2-イル) ビニル] -1-メチル-1H-イミダゾール

$\delta$ : 3.29 (3H, s), 3.89 (2H, s), 5.43 (1H, d,  $J=1\text{ Hz}$ ), 5.70~5.72 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.



3.0 ~ 7.40 (3H, m), 7.47 (2H, d,  $J=3\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ).

5-[1-(9H-フルオレン-2-イル)エチル]-1-メチル-1H-イミダゾール

$\delta$ : 1.56 (3H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3.29 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.19 ~ 4.24 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.19 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.34 ~ 7.37 (2H, m), 7.51 ~ 7.56 (2H, m), 7.80 ~ 7.85 (2H, m).

#### 実施例 8

a) 実施例 7 (a) と同様にして以下の実施例 8 (a) の化合物を得た。

(9H-フルオレン-2-イル) (1-メチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール-5-イル) メタノール

原料化合物: 1-メチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール, 9H-フルオレン-2-カルバルデヒド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 3.55 (3H, s), 3.88 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.15 ~ 7.56 (10H, m), 7.73 ~ 7.81 (2H, m).

b) 実施例 7 (b) と同様にして以下の実施例 8 (b) の化合物を得た。

(9H-フルオレン-2-イル) (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メタノール

原料化合物: (9H-フルオレン-2-イル) (1-メチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール-5-イル) メタノール

融点: 232 ~ 233°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 3.56 (3H, s), 3.92 (2H, s), 5.86 (1H, d,  $J=5$  Hz), 5.94 (1H, d,  $J=5$  Hz), 6.47 (1H, s), 7.29~7.32 (1H, m), 7.37~7.41 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.57~7.60 (2H, m), 7.87 (2H, t,  $J=7$  Hz).

c) 実施例7(c)と同様にして以下の実施例8(c)の化合物を得た。

5-(9H-フルオレン-2-イルメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール

原料化合物: (9H-フルオレン-2-イル) (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メタノール

融点: 155~156°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 3.44 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.01 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.26~7.30 (2H, m), 7.36 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7.49~7.53 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=7$  Hz).

#### 実施例9

a) 実施例7(a)と同様にして以下の実施例9(a)の化合物を得た。

(1-エチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール-5-イル) (9H-フルオレン-2-イル) メタノール

原料化合物: 1-エチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール, 9H-フルオレン-2-カルバルデヒド

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.09 (3H, t,  $J=7$  Hz), 3.88 (2H, s), 4.03~4.11 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.15~7.26 (5H, m), 7.30~7.41 (3H, m), 7.53~7.58 (2H, m), 7.77~7.79 (2H, m).

b) 実施例 7 (b) と同様にして以下の実施例 9 (b) の化合物を得た。

(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル) (9H-フルオレン-2-イル) メタノール

原料化合物: (1-エチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール-5-イル) (9H-フルオレン-2-イル) メタノール

融点: 188~189°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7$ Hz), 3.87 (2H, s), 3.88~3.99 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.29~7.41 (4H, m), 7.52~7.57 (2H, m), 7.74~7.78 (2H, m).

c) 実施例 7 (c) と同様にして以下の実施例 9 (c) の化合物を得た。

1-エチル-5-(9H-フルオレン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール

原料化合物: (1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル) (9H-フルオレン-2-イル) メタノール

融点: 158~159°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7$ Hz), 3.74~3.79 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.02 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=7$ Hz), 7.26~7.38 (3H, m), 7.48~7.53 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=7$ Hz), 7.75 (1H, d,  $J=8$ Hz).

#### 実施例 10

a) 実施例 7 (a) と同様にして以下の実施例 10 (a) の化合物を得た。

1-(1-エチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール-5-イル)-1-(9H-フルオレン-2-イル) エタノール

原料化合物: 1-エチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール, 2-アセチ

ル-9H-フルオレン

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.80 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.98 (3H, s), 3.67~3.74 (1H, m), 3.83 (1H, d,  $J=22$ Hz), 3.89 (1H, d,  $J=22$ Hz), 3.94~4.01 (1H, m), 7.15~7.20 (2H, m), 7.23~7.26 (3H, m), 7.28~7.38 (4H, m), 7.51~7.54 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J=8$ Hz), 7.76 (1H, d,  $J=7$ Hz).

b) 実施例7 (b)と同様にして以下の実施例10 (b)の化合物を得た。

1-(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-(9H-フルオレン-2-イル)エタノール

原料化合物: 1-(1-エチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール-5-イル)-1-(9H-フルオレン-2-イル)エタノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J=7$ Hz), 1.81 (3H, s), 3.68~3.73 (2H, m), 3.88 (2H, s), 5.96 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.27~7.30 (2H, m), 7.36 (1H, t,  $J=7$ Hz), 7.51~7.59 (3H, m), 7.80 (1H, d,  $J=8$ Hz), 7.84 (1H, d,  $J=7$ Hz).

c) 1-エチル-5-[1-(9H-フルオレン-2-イル)ビニル]-1H-イミダゾール

1-(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-(9H-フルオレン-2-イル)エタノール (80mg, 0.26mmol), トリフルオロ酢酸 (4ml)の混合物を氷冷下1時間攪拌後、室温まで昇温し、4時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:1)で精製し、1-エチル-5-[1-(9H-フルオレン-2-イル)ビニル]-

1H-イミダゾール(70mg)を得た。さらにn-ヘキサンで結晶化、洗浄し、白色結晶として得た。

融点: 128~129°C

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>2</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.20 (3H, t, J=7Hz), 3.61 (2H, q, J=7Hz), 3.88 (2H, s), 5.44 (1H, d, J=1Hz), 5.70 (1H, d, J=1Hz), 7.13 (1H, s), 7.30~7.40 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.54~7.55 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=8Hz).

d) 1-エチル-5-[1-(9H-フルオレン-2-イル)エチル]-1H-イミダゾール

1-エチル-5-[1-(9H-フルオレン-2-イル)ビニル]-1H-イミダゾール690mg (2.4mmol)をメタノール10mlに溶解し、これに10%パラジウム-カーボン粉末70mgを加え、1気圧の水素雰囲気中、3日間室温で攪拌した。パラジウム-カーボン粉末を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノールで溶出)にて精製し、表題化合物120mg (0.4mmol)を白色結晶として得た。

融点: 134~135°C

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.01 (3H, t, J=7Hz), 1.56 (3H, d, J=6Hz), 3.63~3.71 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.19~4.23 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=8Hz), 7.27~7.30 (1H, m), 7.34~7.37 (2H, m), 7.54~7.58 (2H, m), 7.80~7.84 (2H, m).

#### 実施例11

a) 実施例7(a)と同様にして以下の実施例11(a)の化合物を得た。

(9-ベンゼンスルホンル-9H-カルバゾール-2-イル)(1-メチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール

原料化合物：1-メチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾールと9-ベンゼン  
スルホニル-9H-カルバゾール-2-カルバルデヒド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ : 3.56 (3H, s), 6.09 (1H, d, J=6 Hz), 6.35 (1H, d, J=6 Hz), 6.63 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=7 Hz), 7.22 (1H, t, J=7 Hz), 7.30~7.34 (2H, m), 7.43~7.47 (4H, m), 7.58 (1H, t, J=7 Hz), 7.62 (1H, t, J=7 Hz), 7.76 (2H, d, J=8 Hz), 8.11~8.13 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=8 Hz), 8.35 (1H, s).

b) 実施例7 (b) と同様にして以下の実施例11 (b) の化合物を得た。

(9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メタノール

原料化合物：(9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-メチル-2-フェニルチオ-1H-イミダゾール-5-イル) メタノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ : 3.32 (3H, s), 6.22 (1H, bs), 6.42 (1H, bs), 7.43~7.45 (5H, m), 7.56~7.62 (3H, m), 7.74~7.76 (2H, m), 8.10~8.11 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=8 Hz), 8.35 (1H, bs).

c) 9-ベンゼンスルホニル-2-[エトキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9H-カルバゾール

(9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メタノール 1.500 g (3.59 mmol) のクロロホルム溶液 160 ml にトリエチルシラン 3.44 ml (21.54 mmol) 及びトリフルオロボランエーテラート 1.32 ml (10.77 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。その後トリエチルシラン 3.44 ml (21.54 mmol) 及びトリフルオロボランエーテラート 1.32 ml (10.

7.7 mmol)を加え、同温で1時間攪拌した。50℃に加熱し18時間攪拌後トリエチルシラン1.00 ml (6.26 mmol)及びトリフルオロボランエーテラート0.50 ml (4.08 mmol)を加え、さらに1時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム-メタノール(100:1)で溶出される画分より粗生成物を得、酢酸エチルより再結晶して表題化合物0.768 g (1.72 mmol) (48%)を白色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.24 (3H, t, J=7 Hz), 3.47 (1H, dq, J=7 Hz, 7 Hz), 3.57 (3H, s), 3.58 (1H, dq, J=7 Hz, 7 Hz), 5.82 (1H, s), 6.37 (1H, s), 7.44~7.49 (4H, m), 7.59~7.63 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=7 Hz), 8.14 (2H, d, J=8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=8 Hz).

d) 9-ベンゼンスルホニル-2-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9H-カルバゾール

9-ベンゼンスルホニル-2-[エトキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9H-カルバゾール0.730 g (1.64 mmol)を酢酸60 mlに溶解させ、この溶液に10%パラジウムカーボン粉末1.200 gを加え、水素4気圧下、70℃で19時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液を濾過し、濾液を減圧下濃縮後、残渣にクロロホルムを加え、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで有機層を乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物0.470 g (1.17 mmol) (71%)を白色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 3.41 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.72 (1H, s),

7. 28 (1H, d, J=8 Hz), 7. 43 (1H, t, J=7 Hz), 7. 47 (2H, t, J=8 Hz), 7. 56 (1H, t, J=8 Hz), 7. 60 (1H, s), 7. 62 (1H, t, J=7 Hz), 7. 71~7. 73 (2H, m), 8. 04 (1H, s), 8. 05 (1H, d, J=8 Hz), 8. 09 (1H, d, J=7 Hz), 8. 26 (1H, d, J=9 Hz).

e) 実施例1 (e)と同様にして以下の実施例11 (e)の化合物を得た。

2-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9H-カルバゾール

原料化合物: 9-ベンゼンスルホニル-2-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9H-カルバゾール

融点: 242. 5~244°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 3. 44 (3H, s), 4. 10 (2H, s), 6. 71 (1H, s), 7. 01 (1H, d, J=8 Hz), 7. 13 (1H, t, J=8 Hz), 7. 23 (1H, s), 7. 34 (1H, t, J=8 Hz), 7. 44 (1H, d, J=8 Hz), 7. 52 (1H, s), 8. 02 (1H, d, J=8 Hz), 8. 05 (1H, d, J=8 Hz), 11. 13 (1H, s).

## 実施例12

a) ジエチル (9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-2-イル)メチルホスホネート

9-ベンゼンスルホニル-2-ブロモメチル-9H-カルバゾール (833 mg, 2. 08 mmol), トリエチルホスファイト (0. 36 ml, 2. 08 mmol) の混合物を80°Cで5日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール=10:1) で精製して表題化合物 (526 mg, 1. 19 mmol, 43%) を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1. 25 (6H, t, J=7 Hz), 3. 36 (2H, d, J=22 Hz)



z), 4.04 (4H, dq,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $7\text{ Hz}$ ), 7.26~7.50 (6H, m), 7.79~7.90 (4H, m), 8.29~8.36 (2H, m).

b) (E)-9-ベンゼンスルホニル-2-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]-9H-カルバゾール

ジエチル (9-ベンゼンスルホニル-9H-カルバゾール-2-イル)メチルホスホネート (515mg, 1.16mmol), 1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (397mg, 1.16mmol), 触媒量の15-クラウン-5-エーテル, THF (12ml)の混合物に0℃で水素化ナトリウム (60wt%, 49mg, 1.22mmol)を加え, 5時間加熱還流した。反応混合物に飽和食塩水 (10ml)を加え, 反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下濃縮して表題化合物 (703mg, 1.10mmol, 94%)を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 6.96 (1H, d,  $J=1\text{ Hz}$ ), 7.13~7.54 (24H, m), 7.75~7.85 (3H, m), 8.30 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, s).

c) (E)-9-ベンゼンスルホニル-2-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]-9H-カルバゾール

(E)-9-ベンゼンスルホニル-2-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エテニル]-9H-カルバゾール (693mg, 1.08mmol), 90%酢酸水溶液 (20ml)の混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し, 残渣に酢酸エチル, 飽和重曹水 (各20ml)を順次加え, 反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール: 17%アンモニア=100:3:0.3)で精製し表題化合物 (387mg, 0.97mmol, 90%)を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 7.16~7.49 (9H, m), 7.55 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.76~7.88 (3H, m), 8.28 (1H, dd,  $J=2\text{ Hz}, 7\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, s).

d) 9-ベンゼンスルホニル-2-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9H-カルバゾール

(E)-9-ベンゼンスルホニル-2-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9H-カルバゾール (387mg, 0.97mmol), 触媒量の10%パラジウム-カーボン粉末, ジオキサン (8ml) の混合物を水素雰囲気下室温で3日間攪拌した。反応混合物を濾過し, 濾液を濃縮して表題化合物 (322mg, 0.80mmol, 83%) を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.89~3.23 (4H, m), 6.77~6.83 (1H, m), 7.24~8.29 (13H, m).

e) 2-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9H-カルバゾール

9-ベンゼンスルホニル-2-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9H-カルバゾール (322mg, 0.80mmol), エタノール (15ml), 2規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.5ml) の混合物を12時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール: 17%アンモニア=100:10:1) で精製した後エタノールから再結晶させて表題化合物 (110mg, 0.27mmol, 34%) を無色結晶として得た。

融点: 239~241°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.82~2.93 (2H, m), 3.02~3.07 (2H, m), 6.74 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.10~7.14 (1H, m), 7.29~7.35 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, s), 7.97~8.05 (2H, m), 11.1

1 (1H, br), 11.71 (1H, br).

### 実施例 13

実施例 6 (b) と同様にして以下の実施例 13 の化合物を得た。

2-[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9H-カルバゾール

原料化合物: 2-[(1-ジメチルカルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-9H-カルバゾールとヨウ化プロピル

融点: 189-191°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 0.73 (3H, t, J=7Hz), 1.36~1.53 (2H, m), 3.74 (2H, t, J=7Hz), 4.10 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.01~7.02 (1H, m), 7.13 (1H, t, J=7Hz), 7.25 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J=7Hz, 7Hz), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.56 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, d, J=8Hz), 11.13 (1H, s).

### 実施例 14

a) 実施例 1 (a) と同様にして以下の化合物を得た。

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル) (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) メタノール

原料化合物: 2-ブロモ-9-トシル-9H-カルバゾール, 1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.12 (3H, d, J=7Hz), 1.33 (3H, d, J=6Hz), 2.26 (3H, s), 4.44~4.50 (1H, m), 6.04 (1H, d, J=5Hz), 6.24 (1H, d, J=5Hz), 6.47 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 7.40~7.45 (2H, m), 7.54~7.59 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8Hz), 7.81 (1H, s), 8.07~8.12 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=8Hz),

8. 33 (1H, s).

b) 2-[(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9-トシル-9H-カルバゾール

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)メタノール1.56g(3.4mmol)をトリフルオロ酢酸20mlに溶解し、これにトリエチルシリルヒドリド2.4g(20.4mmol)を加え、氷冷下で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルから再結晶を行ない、表題化合物1.36g(3.1mmol)を白色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.18 (6H, d, J=7Hz), 2.25 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.22~4.25 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8Hz), 7.29 (1H, d, J=8Hz), 7.42 (1H, t, J=7Hz), 7.55 (1H, t, J=7Hz), 7.60 (2H, d, J=8Hz), 7.79 (1H, s), 8.04 (2H, d, J=7Hz), 8.08 (1H, d, J=7Hz), 8.24 (1H, d, J=8Hz).

c) 実施例1(e)と同様にして以下の化合物を得た。

2-[(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9H-カルバゾール

原料化合物: 2-[(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9-トシル-9H-カルバゾール

融点: 181-182°C

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.23 (6H, d, J=7Hz), 4.12 (2H, s), 4.18~4.23 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=8Hz), 7.11~7.15 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.32~7.36 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.73 (1H,

s), 8.01 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
11.13 (1H, s).

実施例 1 (a) と同様にして以下の実施例 15 (a) の化合物を得た。

#### 実施例 15

a) (1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル) (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) メタノール

原料化合物: 2-ブロモ-9-トシル-9H-カルバゾール及び1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.99 (3H, s), 5.18 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 5.26 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 5.86 (1H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ), 6.24 (1H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ), 6.44 (1H, s), 7.09 (2H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.21~7.29 (6H, m), 7.41~7.44 (1H, m), 7.55~7.58 (1H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.24~8.27 (2H, m).

実施例 14 (b) と同様にして以下の実施例 15 (b) の化合物を得た。

b) 2-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル]-9-トシル-9H-カルバゾール

原料化合物: (1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル) (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) メタノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 2.22 (3H, s), 4.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.00~7.01 (2H, m), 7.15~7.17 (1H, m), 7.20~7.26 (5H, m), 7.40~7.43 (1H, m), 7.53~7.57 (1H, m), 7.61 (2H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 7.96~8.00 (2H, m), 8.07 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ).

実施例 1 (e) と同様にして以下の実施例 15 (c) の化合物を得た。

c) 2-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9H-カルバゾール

原料化合物: 2-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-9-トシル-9H-カルバゾール

融点 237-238°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 3.95 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8Hz), 7.06 (2H, d, J=7Hz), 7.12~7.15 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.25~7.28 (1H, m), 7.31~7.36 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.70 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8Hz), 8.06 (1H, d, J=8Hz), 11.16 (1H, s).

実施例 1 (c) と同様にして以下の実施例 16 (a) の化合物を得た。

実施例 16

a) 1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール

原料化合物: (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ケトン及びエチルマグネシウムブロミド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 0.71~0.75 (3H, m), 1.16~1.19 (2H, m), 2.19 (3H, s), 5.49 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.10~7.12 (8H, m), 7.36~7.43 (11H, m), 7.51~7.55 (1H, m), 7.61~7.67 (3H, m), 7.97 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, s).

実施例 1 (d) と同様にして以下の実施例 16 (b) の化合物を得た。

b) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-9-トシル-

## 9H-カルバゾール

原料化合物：1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.97~1.99 (1H, m), 2.14~2.20 (1H, m), 2.24 (3H, s), 4.02~4.04 (1H, m), 6.90 (1H, br), 7.22 (2H, d, J=8Hz), 7.33 (1H, d, J=7Hz), 7.39~7.42 (1H, m), 7.51~7.54 (1H, m), 7.62~7.64 (3H, m), 7.98 (1H, br), 8.05 (1H, d, J=7Hz), 8.17 (1H, br), 8.23~8.25 (1H, m), 11.81 (1H, br).

実施例1(e)と同様にして以下の実施例16(c)の化合物を得た。

c) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-9H-カルバゾール

原料化合物：2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-9-トシル-9H-カルバゾール

融点 229-230°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 0.84 (3H, t, J=7Hz), 1.91~1.99 (1H, m), 2.08~2.15 (1H, m), 3.89 (1H, br), 6.81 (1H, s), 7.07~7.12 (2H, m), 7.31~7.34 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=8Hz), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 11.07 (1H, s), 11.77 (1H, br).

実施例1(c)と同様にして以下の実施例17(a)の化合物を得た。

## 実施例17

a) 1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ブタノール

原料化合物：(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) ケトン及びプロピルマグネシウムブロミド  
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 0.80~0.83 (3H, m), 1.08~1.11 (1H, m), 1.23~1.28 (1H, m), 2.04~2.08 (1H, m), 2.13~2.15 (1H, m), 2.20 (3H, s), 5.49 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.10~7.13 (8H, m), 7.37~7.42 (1H, m), 7.51~7.56 (1H, m), 7.60~7.65 (3H, m), 7.96 (1H, d, J=9Hz), 8.04 (1H, d, J=7Hz), 8.24 (1H, d, J=8Hz), 8.47 (1H, s).

実施例1 (d)と同様にして以下の実施例17 (b)の化合物を得た。

b) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)ブチル]-9-トシル-9H-カルバゾール

原料化合物：1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ブタノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 0.91 (3H, t, J=7Hz), 1.14~1.25 (2H, m), 1.94 (1H, br), 2.11 (1H, br), 2.23 (3H, s), 4.01~4.05 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.22 (2H, d, J=8Hz), 7.33~7.35 (1H, m), 7.39~7.42 (1H, m), 7.51~7.54 (1H, m), 7.62~7.64 (3H, m), 7.94~7.96 (1H, m), 8.04~8.05 (1H, m), 8.19~8.26 (2H, m), 11.81 (1H, br).

実施例1 (e)と同様にして以下の実施例17 (c)の化合物を得た。

c) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)ブチル]-9H-カルバゾール

原料化合物：2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)ブチル]-9-トシル-9H-カルバゾール



融点 220℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.17~1.28 (2H, m), 1.87~1.95 (1H, m), 2.04~2.11 (1H, m), 3.99~4.02 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.07~7.12 (2H, m), 7.31~7.34 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=9Hz), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 11.07 (1H, s), 11.78 (1H, br).

実施例1(c)と同様にして以下の実施例18(a)の化合物を得た。

実施例18

a) 2-メチル-1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール

原料化合物: (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) ケトン及びイソプロピルマグネシウムクロリド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 0.63 (3H, d, J=7Hz), 0.82 (3H, d, J=7Hz), 2.19 (3H, s), 2.65~2.68 (1H, m), 5.30 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.07~7.10 (7H, m), 7.20~7.22 (1H, m), 7.38~7.48 (11H, m), 7.51~7.55 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8Hz), 7.74 (1H, d, J=8Hz), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, d, J=8Hz), 8.26 (1H, d, J=8Hz), 8.69 (1H, s).

実施例1(d)と同様にして以下の実施例18(b)の化合物を得た。

b) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピル]-9-トシル-9H-カルバゾール

原料化合物: 2-メチル-1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.76 (3H, d, J=7Hz), 0.92 (3H, d, J=6Hz),  
3.67 (1H, br), 6.96 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=8  
Hz), 7.38~7.41 (2H, m), 7.51~7.55 (1H, m),  
7.63~7.68 (3H, m), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.0  
3 (1H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, d, J=8Hz), 8.32  
(1H, s), 11.80 (1H, br).

実施例1(e)と同様にして以下の実施例18(c)の化合物を得た。

c) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピル]-  
9H-カルバゾール

原料化合物: 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロ  
ピル]-9-トシル-9H-カルバゾール

質量分析値 (m/z): 289 (M<sup>+</sup>, EI)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.75 (3H, d, J=7Hz), 0.89 (3H, d, J=6Hz),  
2.41~2.47 (1H, m), 3.60 (1H, d, J=10Hz), 6.  
88 (1H, s), 7.08~7.16 (2H, m), 7.30~7.34 (1  
H, m), 7.41~7.43 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.94  
(1H, d, J=8Hz), 8.02 (1H, d, J=8Hz), 11.08  
(1H, s), 11.79 (1H, br).

実施例19

a) 1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-(9-トシル  
-9H-カルバゾール-2-イル)プロパノール

2-メチル-1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)-1-(1  
-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール 1.89g (2.7  
mmol) を90%酢酸水溶液に溶解させ、60°Cで3時間加熱攪拌した。放冷  
後、溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、1N塩酸水溶液で抽出した。  
水層を飽和重曹水で中和後酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有

機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水溶液で溶出）にて精製し、表題化合物1.08g (2.4mmol)を白色泡状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.79 (3H, d, J=7Hz), 1.02 (3H, d, J=7Hz), 2.21 (3H, s), 2.57~2.86 (1H, m), 6.95~7.08 (3H, m), 7.31~7.47 (2H, m), 7.55~7.64 (4H, m), 7.75~7.84 (2H, m), 8.28~8.35 (1H, m), 8.49 (1H, s).

b) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロペニル]-9-トシル-9H-カルバゾール

1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)プロパノール1.08g (2.4mmol)を塩化メチレン50mlに溶解し、トリフルオロ酢酸3g (24mmol)を氷冷下で加え、室温下4日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水溶液で溶出）にて精製し、表題化合物950mg (2.2mmol)を白色泡状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.72 (3H, br), 2.15 (3H, br), 2.26 (3H, s), 6.23 (1H, br), 7.16~7.18 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8Hz), 7.43 (1H, t, J=7Hz), 7.54~7.62 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8Hz), 8.10 (1H, d, J=7Hz), 8.26 (1H, d, J=8Hz), 12.01 (1H, br).

c) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロペ

ニル] - 9H-カルバゾール・1塩酸塩

2 - [1 - (1H-イミダゾール-4-イル) - 2-メチル-1-プロベニル] - 9-トシル-9H-カルバゾール 950 mg (2.15 mmol), エタノール 100 ml 及び 2N 水酸化カリウム水溶液 11 ml (21.5 mmol) の混合物を 14 時間加熱還流した。放冷後反応溶液に酢酸 2.6 g (43 mmol) を加えて中和し、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、1M 炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水溶液で溶出）にて精製し、白色泡状物 550 mg を得た。これを酢酸エチルに溶解させ、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 1 ml を氷冷下に加え、析出した結晶を濾取し、表題化合物 480 mg (1.5 mmol) を白色結晶として得た。

融点 165-167°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.86 (3H, s), 1.95 (3H, s), 6.92~6.94 (1H, m), 7.14~7.17 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.36~7.40 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=8 Hz), 7.59 (1H, s), 8.08~8.11 (2H, m), 9.01 (1H, s), 11.38 (1H, s), 14.40 (2H, br).

実施例 1 (c) と同様にして以下の実施例 20 (a) の化合物を得た。

実施例 20

a) フェニル (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール

原料化合物: (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) ケトン及びフェニルマグネシウムブロミド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 2.22 (3H, s), 6.35 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.15~7.18 (8H, m), 7.22~7.24 (1H, m), 7.28

~7.32 (2H, m), 7.37~7.47 (14H, m), 7.52~7.57 (3H, m), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, d, J=8Hz), 8.24~8.27 (2H, m).

実施例1(d)と同様にして以下の実施例20(b)の化合物を得た。

b) 2-[(1H-イミダゾール-4-イル)(フェニル)メチル]-9-トシル-9H-カルバゾール

原料化合物: フェニル(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル)(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.24 (3H, s), 5.63 (1H, s), 6.72 (1H, br), 7.20~7.27 (3H, m), 7.32~7.42 (6H, m), 7.53~7.55 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, d, J=7Hz), 8.13 (1H, br), 8.26 (1H, d, J=9Hz), 11.97 (1H, br).

実施例19(c)と同様にして以下の実施例20(c)の化合物を得た。

c) 2-[(1H-イミダゾール-4-イル)(フェニル)メチル]-9H-カルバゾール・1塩酸塩

原料化合物: 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)(フェニル)メチル]-9-トシル-9H-カルバゾール

融点 182~187°C

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 5.87 (1H, s), 7.03~7.05 (1H, m), 7.13~7.18 (2H, m), 7.28~7.31 (4H, m), 7.35~7.39 (3H, m), 7.46~7.48 (1H, m), 8.07~8.09 (2H, m), 9.13 (1H, s), 11.34 (1H, s), 14.62 (2H, br).

実施例1(a)と同様にして以下の実施例21(a)の化合物を得た。

実施例21

a) (9-トシル-9H-カルバゾール-3-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール

原料化合物: 3-ブロモ-9-トシル-9H-カルバゾールと1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.23 (3H, s), 5.73 (1H, d, J=5 Hz), 5.76 (1H, d, J=5 Hz), 6.79 (1H, s), 7.09~7.11 (6H, m), 7.25~7.28 (3H, m), 7.35~7.45 (10H, m), 7.53~7.58 (2H, m), 7.73 (2H, d, J=9 Hz), 8.04~8.07 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=9 Hz), 8.25 (1H, d, J=8 Hz).

実施例1 (b)と同様にして以下の実施例21 (b)の化合物を得た。

b) (9-トシル-9H-カルバゾール-3-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) ケトン

原料化合物: (9-トシル-9H-カルバゾール-3-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.24 (3H, s), 7.18~7.20 (6H, m), 7.30 (2H, d, J=9 Hz), 7.40~7.49 (10H, m), 7.61~7.64 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=1 Hz), 7.75 (1H, d, J=1 Hz), 7.81 (2H, d, J=9 Hz), 8.19 (1H, d, J=8 Hz), 8.29 (1H, d, J=9 Hz), 8.37 (1H, d, J=9 Hz), 8.48~8.50 (1H, m), 9.00 (1H, d, J=1 Hz).

実施例1 (c)と同様にして以下の実施例21 (c)の化合物を得た。

c) 1-(9-トシル-9H-カルバゾール-3-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) エタノール

原料化合物: (9-トシル-9H-カルバゾール-3-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) ケトンとメチルマグネシウムブロミド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1. 80 (3H, s), 2. 23 (3H, s), 5. 70 (1H, s),  
6. 81 (1H, s), 7. 09~7. 11 (6H, m), 7. 26 (1H, d,  
J=8Hz), 7. 35~7. 45 (1H, m), 7. 54~7. 58 (1H,  
m), 7. 63~7. 66 (1H, m), 7. 74 (2H, d, J=8Hz),  
8. 05 (1H, d, J=8Hz), 8. 11~8. 13 (2H, m), 8. 2  
5 (1H, d, J=8Hz).

実施例1 (d)と同様にして以下の実施例21 (d)の化合物を得た。

d) 3-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9-トシル-9  
H-カルバゾール

原料化合物: 1-(9-トシル-9H-カルバゾール-3-イル)-1-(1-  
トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エタノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1. 60 (3H, d, J=7Hz), 4. 21 (1H, q, J=7Hz),  
6. 80 (1H, s), 7. 26 (2H, d, J=8Hz), 7. 39~7. 4  
6 (2H, m), 7. 53~7. 57 (2H, m), 7. 73 (2H, d, J=  
8Hz), 8. 00 (1H, d, J=1Hz), 8. 08 (1H, d, J=7H  
z), 8. 14 (1H, d, J=9Hz), 8. 25 (1H, d, J=9Hz),  
11. 82 (1H, s).

実施例1 (e)と同様にして以下の実施例21 (e)の化合物を得た。

e) 3-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9H-カルバゾ  
ール

原料化合物: 3-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-9-ト  
シル-9H-カルバゾール

融点 197-198°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1. 62 (3H, d, J=7Hz), 4. 20 (1H, q, J=7Hz),  
6. 74 (1H, s), 7. 12 (1H, t, J=7Hz), 7. 26~7. 2

8 (1H, m), 7.32~7.38 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.10 (1H, s), 11.76 (1H, s).

実施例1 (a)と同様にして以下の実施例22 (a)の化合物を得た。

#### 実施例22

a) (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) メタノール

原料化合物: 2-ブロモ-9-トシル-9H-カルバゾール及び1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 2.25 (3H, s), 3.54 (3H, s), 6.05 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 6.19 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 6.44 (1H, s), 7.26 (2H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.42~7.45 (2H, m), 7.56~7.64 (4H, m), 8.08~8.16 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, s).

実施例1 (b)と同様にして以下の実施例22 (b)の化合物を得た。

b) (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) ケトン

原料化合物: (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) メタノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 2.26 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.32 (2H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.48~7.52 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.65~7.68 (1H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, s), 8.26~8.29 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.71 (1H, s).

実施例1 (c)と同様にして以下の実施例22 (c)の化合物を得た。

c) 1-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-(9-トシル



－9H－カルバゾール－2－イル) エタノール

原料化合物：(1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル) (9－トシル－9H－カルバゾール－2－イル) ケトン及びメチルマグネシウムブロミド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1. 88 (3H, s), 2. 25 (3H, s), 3. 15 (3H, s), 6. 22 (1H, s), 7. 21 (1H, s), 7. 26 (2H, d,  $J=8$  Hz), 7. 31~7. 33 (1H, m), 7. 43 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7. 51~7. 58 (3H, m), 7. 75 (1H, s), 8. 03 (1H, d,  $J=9$  Hz), 8. 08 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8. 25~8. 28 (2H, m).

実施例1 (d)と同様にして以下の実施例22 (d)の化合物を得た。

d) 2－[1－(1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル) エチル]－9トシル－9H－カルバゾール

原料化合物：1－(1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル)－1－(9トシル－9H－カルバゾール－2－イル) エタノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1. 61 (3H, d,  $J=7$  Hz), 2. 25 (3H, s), 3. 19 (3H, s), 4. 37~4. 42 (1H, m), 7. 00 (1H, s), 7. 24~7. 27 (3H, m), 7. 42 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7. 50~7. 57 (3H, m), 7. 61 (1H, s), 7. 94 (1H, s), 8. 03 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8. 07 (1H, d,  $J=7$  Hz), 8. 26 (1H, d,  $J=9$  Hz).

実施例1 (e)と同様にして以下の実施例22 (e)の化合物を得た。

e) 2－[1－(1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル) エチル]－9H－カルバゾール

原料化合物：2－[1－(1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル) エチル]－9トシル－9H－カルバゾール

融点 204－205℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.60 (3H, d, J=7Hz), 3.25 (3H, s), 4.27  
~4.31 (1H, m), 6.94 (1H, s), 6.98~7.00 (1H,  
m), 7.11~7.14 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.32~7.  
36 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=9Hz), 7.50 (1H, s),  
8.00~8.05 (2H, m), 11.11 (1H, s).

実施例1(a)と同様にして以下の実施例23(a)の化合物を得た。

#### 実施例23

a) (9-メチル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-  
イミダゾール-4-イル) メタノール

原料化合物: 2-ブロモ-9-メチル-9H-カルバゾールと1-トリチル-  
1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 3.83 (3H, s), 5.68~5.70 (1H, br), 5.76  
~5.77 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.09~7.20 (8H,  
m), 7.28 (1H, s), 7.35~7.45 (9H, m), 7.52 (1  
H, s), 7.56 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8H  
z), 8.09 (1H, d, J=8Hz), 8.32 (1H, s).

実施例1(b)と同様にして以下の実施例23(b)の化合物を得た。

b) (9-メチル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-  
イミダゾール-4-イル) ケトン

原料化合物: (9-メチル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル  
-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 3.91 (3H, s), 7.19~7.30 (7H, m), 7.41~  
7.48 (9H, m), 7.53~7.56 (1H, m), 7.65~7.66  
(2H, m), 7.75 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=9Hz), 8.  
22~8.26 (2H, m), 8.52 (1H, s).

実施例 1 (c) と同様にして以下の実施例 2 3 (c) の化合物を得た。

c) 1-(9-メチル-9H-カルバゾール-2-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) エタノール

原料化合物: (9-メチル-9H-カルバゾール-2-イル) (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) ケトンとメチルマグネシウムブロミド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.82 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.53 (1H, br), 6.75 (1H, s), 7.08~7.10 (6H, m), 7.14~7.18 (1H, m), 7.28~7.31 (2H, m), 7.34~7.44 (10H, m), 7.56 (1H, d, J=8Hz), 7.60 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, d, J=8Hz).

実施例 1 (d) と同様にして以下の実施例 2 3 (d) の化合物を得た。

d) 2-[1-(1H-イミダゾール-4-イル) エチル]-9-メチル-9H-カルバゾール

原料化合物: 1-(9-メチル-9H-カルバゾール-2-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) エタノール

融点 215°C (分解)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.64 (3H, d, J=7Hz), 3.83 (3H, s), 4.25 (1H, q, J=7Hz), 6.78 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, t, J=7Hz), 7.40~7.43 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.52~7.55 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, d, J=8Hz), 11.82 (1H, br).

実施例 1 (b) と同様にして以下の実施例 2 4 (a) の化合物を得た。

実施例 2 4

a) (1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル) (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) ケトン

原料化合物: (1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル) (9-トシル

—9H—カルバゾール—2—イル) メタノール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.26 (3H, s), 5.69 (2H, s), 7.25~7.31 (5H, m), 7.35~7.38 (2H, m), 7.48~7.51 (1H, m), 7.64~7.71 (4H, m), 7.85~7.87 (1H, m), 8.24~8.30 (3H, m), 8.34 (1H, s), 8.61 (1H, s).

実施例1(c)と同様にして以下の実施例24(b)の化合物を得た。

b) 1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) エタノール

原料化合物: (1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル) (9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) ケトン及びメチルマグネシウムブロミド

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.90 (3H, s), 2.13 (3H, s), 4.72 (1H, d, J=15Hz), 4.91 (1H, d, J=15Hz), 6.30 (1H, s), 6.74 (2H, d, J=7Hz), 6.96~7.04 (3H, m), 7.11 (2H, d, J=9Hz), 7.17 (1H, s), 7.22~7.24 (1H, m), 7.42 (1H, t, J=8Hz), 7.46 (1H, s), 7.54~7.57 (3H, m), 7.91 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, d, J=8Hz), 8.26 (1H, d, J=8Hz), 8.32 (1H, s).

c) 2-[1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル) ビニル]-9-トシル-9H-カルバゾール

1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル)-1-(9-トシル-9H-カルバゾール-2-イル) エタノール 810mg (1.6mmol) をトルエン 10ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.8g (16mmol) を加え、14時間加熱還流した。放冷後水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノールで

溶出)にて精製し、表題化合物 570 mg (1.1 mmol) を白色泡状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 2.25 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.42 (1H, s), 5.71 (1H, s), 6.91 (2H, d,  $J=7$  Hz), 7.04 (1H, s), 7.19~7.26 (3H, m), 7.29 (2H, d,  $J=7$  Hz), 7.32~7.34 (1H, m), 7.43~7.46 (1H, m), 7.57~7.60 (3H, m), 7.96~7.99 (2H, m), 8.09 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=9$  Hz).

実施例 19 (c) と同様にして以下の実施例 24 (d) の化合物を得た。

d) 2-[1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル) ビニル]-9H-カルバゾール・1塩酸塩

原料化合物: 2-[1-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル) ビニル]-9-トシル-9H-カルバゾール

融点 137-140°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 5.08 (2H, s), 5.52 (1H, s), 6.01 (1H, s), 7.03~7.05 (2H, m), 7.09~7.10 (1H, m), 7.17~7.20 (1H, m), 7.26~7.31 (4H, m), 7.39~7.43 (1H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=2$  Hz), 8.11~8.14 (2H, m), 9.45 (1H, s), 11.37 (1H, s).

実施例 25

4-(9H-フルオレン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール

四塩化チタン 13.5 g (71 mmol) のクロロホルム (200 ml) 溶液に 1-トリメチルシリル-1H-イミダゾール 10 g (71 mmol) のクロロホルム (100 ml) 溶液を氷冷下で加えた後、室温中 30 分間攪拌した。この

溶液に2-クロロメチル-9H-フルオレン3g (14mmol) のクロロホルム (100ml) 溶液を加え、室温中14時間攪拌した。この溶液を氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水溶液で溶出) にて精製し、表題化合物180mg (0.7mmol) を得た。さらに酢酸エチルから再結晶を行ない白色結晶とした。

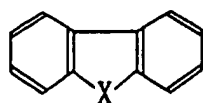
融点 205~206°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 3.86 (2H, s), 3.91 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.25~7.29 (2H, m), 7.34~7.37 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.53~7.56 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8 Hz), 7.83 (1H, d, J=7 Hz), 11.83 (1H, br).

以上、実施例で得られた化合物の化学構造式を表2に示す。

表中、結合位置aはイミダゾール環とAの結合位置、結合位置bは



とAの結合位置を意味する。

また、表中の略語は以下の基を表す。

Me・・・メチル

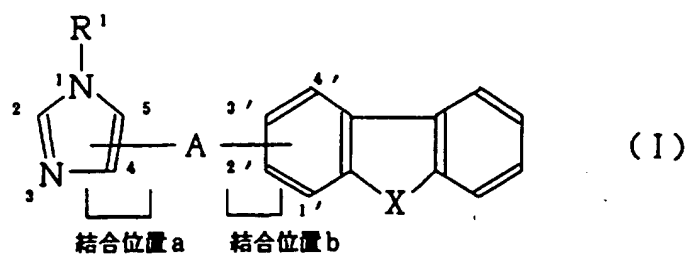
Et・・・エチル

n-Pr・・・ノルマルプロピル

iso-Pr・・・イソプロピル

n-Bu・・・ノルマルブチル

表 2



実施例	R <sup>1</sup>	結合位置 a	A	結合位置 b	X	塩等
1 e	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	NH	—
1 f	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	NH	HCl
2 b	H	4	—CH <sub>2</sub> —	2'	NH	—
2 c	H	4	—CH <sub>2</sub> —	2'	NH	HCl
2 d	H	4	—CH <sub>2</sub> —	2'	NH	HCl · H <sub>2</sub> O
3 c	H	4	—CH <sub>2</sub> —	3'	NH	—
4 c	H	4	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{C}- \end{array}$	2'	NH	—
5 b	H	4	—CH <sub>2</sub> —	2'	NEt	—
6 b	Et	5	—CH <sub>2</sub> —	2'	NH	—
7 b	Me	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}- \\   \\ \text{OH} \end{array}$	2'	CH <sub>2</sub>	—
7 cl	Me	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\    \\ -\text{C}- \end{array}$	2'	CH <sub>2</sub>	—

表 2 (つづき)

実施例	R'	結 合 位置 a	A	結 合 位置 b	X	塩等
7 c2	Me	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	CH <sub>2</sub>	—
8 b	Me	5	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	CH <sub>2</sub>	—
8 c	Me	5	—CH <sub>2</sub> —	2'	CH <sub>2</sub>	—
9 b	Et	5	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	CH <sub>2</sub>	—
9 c	Et	5	—CH <sub>2</sub> —	2'	CH <sub>2</sub>	—
10 b	Et	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}- \\   \\ \text{OH} \end{array}$	2'	CH <sub>2</sub>	—
10 c	Et	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\    \\ -\text{C}- \end{array}$	2'	CH <sub>2</sub>	—
10 d	Et	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	CH <sub>2</sub>	—
11 e	Me	5	—CH <sub>2</sub> —	2'	NH	—
12 e	H	4	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —	2'	NH	—
13	n-Pr	5	—CH <sub>2</sub> —	2'	NH	



表 2 (つづき)


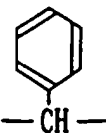

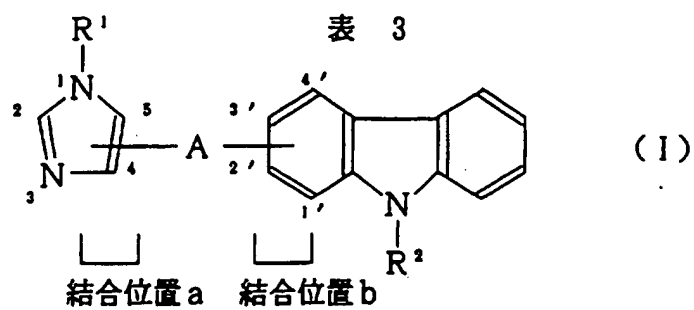
実施例	R'	結 合 位置 a	A	結 合 位置 b	X	塩等
1 4 c	iso-Pr	5	$-\text{CH}_2-$	2'	NH	—
1 5 c	$-\text{CH}_2-$ 	5	$-\text{CH}_2-$	2'	NH	—
1 6 c	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	NH	—
1 7 c	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	NH	—
1 8 c	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{CH} \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	NH	—
1 9 c	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\    \\ -\text{C}- \end{array}$	2'	NH	HCl
2 0 c	H	4		2'	NH	HCl
2 1 e	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	NH	—
2 2 e	Me	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	NH	—
2 3 d	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	NMe	—

表 2 (つづき)

実施例	R'	結 合 位置 a	A	結 合 位置 b	X	塩等
2 4 d	$-\text{CH}_2-$ 	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\    \\ -\text{C}- \end{array}$	2'	NH	HCl
2 5	H	4	$-\text{CH}_2-$	2'	$\text{CH}_2$	—

以下、本明細書に記載した本発明化合物の製造法、実施例の製造法及び通常の当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とせずに、表 3 に示される化合物を得ることができる。



化合物 番号	R <sup>1</sup>	結 合 位置 a	A	結 合 位置 b	R <sup>2</sup>
1	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	Et
2	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	n-Pr
3	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	n-Bu
4	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	iso-Pr
5	Et	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	H
6	n-Pr	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	H
7	n-Bu	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	H
8	iso-Pr	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	H
9	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\    \\ -\text{C}- \end{array}$	2'	H
10	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_3 \\    \\ -\text{C}- \end{array}$	2'	H

表 3 (つづき)

化合物 番号	R <sup>1</sup>	結 合 位置 a	A	結 合 位置 b	R <sup>2</sup>
1 1	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	H
1 2	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	H
1 3	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	H
1 4	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	H
1 5	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \diagdown \quad / \\ \quad \text{CH} \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	H
1 6	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	Me
1 7	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	Et
1 8	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	n-Pr
1 9	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	n-Bu
2 0	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	iso-Pr
2 1	Me	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	H
2 2	Et	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	H

表 3 (つづき)

化合物 番号	R <sup>1</sup>	結 合 位置 a	A	結 合 位置 b	R <sup>2</sup>
2 3	n-Pr	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	H
2 4	n-Bu	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	H
2 5	iso-Pr	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	H
2 6	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	2'	H
2 7	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	2'	H
2 8	H	4	$-\text{CH}_2-$	4'	H
2 9	H	4	$-\text{CH}_2-$	1'	H
3 0	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \vdots \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	H
3 1	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \downarrow \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	H
3 2	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \vdots \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	H
3 3	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \downarrow \\ -\text{CH}- \end{array}$	3'	H
3 4	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	Me

表 3 (つづき)

化合物 番 号	R <sup>1</sup>	結 合 位置 a	A	結 合 位置 b	R <sup>2</sup>
3 5	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	Et
3 6	Me	5	$-\text{CH}_2-$	2'	Me
3 7	Me	5	$-\text{CH}_2-$	2'	Et
3 8	Me	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	Me
3 9	Me	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	Et
4 0	Me	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	H
4 1	Me	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	Me
4 2	Me	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	Et
4 3	Et	5	$-\text{CH}_2-$	2'	Me
4 4	Et	5	$-\text{CH}_2-$	2'	Et
4 5	Et	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	Me
4 6	Et	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	Et

表 3 (つづき)

化合物 番号	R <sup>1</sup>	結 合 位置 a	A	結 合 位置 b	R <sup>2</sup>
4 7	Et	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	H
4 8	Et	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	Me
4 9	Et	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}- \end{array}$	2'	Et

## 経口剤の処方例

## 組 成

## 錠 子

本発明の化合物	1. 0 mg
乳 糖	7 6. 4 mg
コーンスターチ	1 9. 3 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	3. 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 3 mg
小 計	1 0 0 mg

## コート

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0	2. 9 mg
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	0. 4 mg
酸化チタン	1. 6 mg
タルク	0. 1 mg
小 計	5 mg
合 計	1 0 5 mg

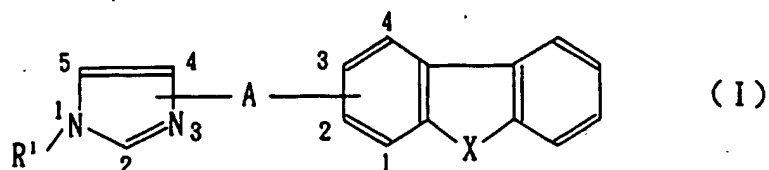
## 1 mg錠

本発明の化合物7g、乳糖534.8gをポリエチレン袋中で混合した。この混合物をサンプルミル（ホソカワミクロン製）で混合粉碎した。混合粉碎物541.8gとコーンスターチ135.1gを流動造粒コーティング装置（大川原製作所製）中で均一に混合した。これに10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液210gを噴霧して造粒した。乾燥後、20メッシュの篩を通し、これにステアリン酸マグネシウム2.1gを加え、ロータリー打錠機（畑鉄工所）でφ6.5mm×7.8Rの臼杵を使用して1錠当たり100mgの錠剤とした。この錠剤をコーティング装置（フロイント産業製）中でヒドロキシプロピルメチルセルロース20.3g、ポリエチレングリコール6000 2.8g、酸化チタン11.2g及びタルク0.7gを含むコーティング液350gを噴霧し、1錠当たり5mgコートしたフィルムコート錠とした。



## 請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示されるイミダゾール誘導体, その塩, その水和物又はその溶媒和物



(式中の記号は, 以下の意味を示す。)

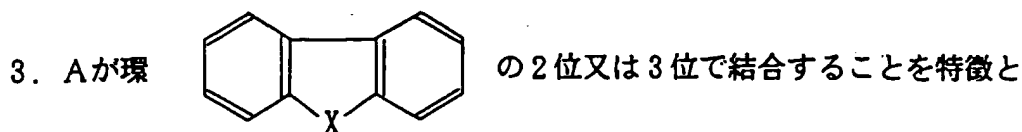
A : 未置換又は水酸基, アリール基, 低級アルキリデン基若しくはオキソ基 (=O) で置換された低級アルキレン基

X : メチレン基又は式  $-NR^2-$  で示される基

$R^1$  : 水素原子, 低級アルキル基又はアラルキル基

$R^2$  : 水素原子又は低級アルキル基)

2. Aがイミダゾール環の4位又は5位で結合することを特徴とする請求の範囲1記載の化合物, その塩, その水和物又はその溶媒和物



する請求の範囲2記載の化合物, その塩, その水和物又はその溶媒和物

4. Aが未置換又はアリール基若しくは低級アルキリデン基で置換された低級アルキレン基である請求の範囲3記載の化合物, その塩, その水和物又はその溶媒和物

5. Aが未置換又は低級アルキリデン基で置換された低級アルキレン基である請求の範囲4記載の化合物, その塩, その水和物又はその溶媒和物

6. Xが式  $NR^2$  で示される基である請求の範囲5記載の化合物, その塩, その水和物又はその溶媒和物

7. 2- [1- (1H-イミダゾール-4-イル) エチル] -9H-カルバゾール, その塩, その水和物又はその溶媒和物
8. 3- [1- (1H-イミダゾール-4-イル) エチル] -9H-カルバゾール, その塩, その水和物又はその溶媒和物
9. 2- (1H-イミダゾール-4-イルメチル) -9H-カルバゾール, その塩, その水和物又はその溶媒和物
10. 3- (1H-イミダゾール-4-イルメチル) -9H-カルバゾール, その塩, その水和物又はその溶媒和物
11. 請求の範囲1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物
12. 請求の範囲1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするステロイド17-20リアーゼ阻害剤
13. アンドロゲン及び/又はエストロゲンの増加により引き起こされる疾患の予防或いは治療剤である請求の範囲12記載のステロイド17-20リアーゼ阻害剤
14. 前立腺癌, 前立腺肥大症, 男性化症, 多毛症, 乳癌, 乳腺症, 子宮筋腫及び子宮内膜症の予防・治療剤である請求の範囲13記載のステロイド17-20リアーゼ阻害剤

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00490

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1<sup>6</sup> C07D233/58, 403/06, A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>6</sup> C07D233/58, 403/06, A61K31/415

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 60-136569, A (Eli Lilly and Co.), July 20, 1985 (20. 07. 85) & EP, 138415, A & US, 4533670, A	1 - 5
A	JP, 57-53466, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), March 30, 1982 (30. 03. 82) (Family: none)	1 - 5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 30, 1996 (30. 04. 96)

Date of mailing of the international search report

May 14, 1996 (14. 05. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/00490

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D233/58, 403/06, A61K31/415

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D233/58, 403/06, A61K31/415

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 60-136569, A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー)、 20. 7月. 1985 (20. 07. 85) & EP, 138415, A & US, 4533670, A	1 - 5
A	JP, 57-53466, A (第一製薬株式会社)、 30. 3月. 1982 (30. 03. 82) (ファミリーなし)	1 - 5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 04. 96

国際調査報告の発送日

14.05.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4 3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整博

4C 7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452